



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0103

Aus dem Klinikum Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Radiologische Klinik und Poliklinik
Vorstand: Prof. Dr. J. LISSNER

Frauenklinik
Vorstand: Prof. Dr. H. HEPP

Aus der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung
München-Neuherberg

Institut für Strahlenbiologie
Vorstand: Prof. Dr. Dr. U. HAGEN

Abteilung für Physiologie
Vorstand: Prof. Dr. H. MÜLLER-MOHNSEN

BEOBACHTUNGEN ÜBER MOTORISCHE REAKTIONEN
AUF IONEN, HORMONE, PHARMAKA, ELEKTRISCHE STIMULATION
UND RÖNTGENBESTRAHLUNG BEI
INTRAOPERATIV ENTNOMMENEN MENSCHLICHEN GENITALPRÄPARATEN
(MYOMETRIUM, TUBA UTERINA UND GENITALGEFÄSSE).

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Archana Werner
aus Allahabad/Indien
Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F.-E. Stieve
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
	Prof. Dr. H. Hepp
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. M. Ch. Michailov
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.1987

Herrn Dr. M.Ch. Michailov, Leiter des Labors für vegetative Physiologie/Inst. f. Biologie der GSF gilt mein großer Dank für die Anregung und Betreuung dieser Arbeit, für die gründliche Einführung in die theoretische und experimentelle Arbeitsweise sowie in die wissenschaftliche Ethik.

Herrn Professor Dr. F.-E. Stieve danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt mein besonderer Dank Frau Dr. E. Neu und Herrn Dr. G. Werner für die anregende Diskussion meiner Arbeit sowie ihre ständige Unterstützung bei der Bearbeitung des Manuskriptes.

Herrn Professor Dr. J. Lissner, Herrn Prof. Dr. H. Hepp, Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Schüssler, sowie Herrn Dr. W. Jaud, Herrn Prof. Dr. H.-J. Kümper, Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Luz, Herrn Dr. H. Massinger und Herrn Prof. Dr. H. Müller-Mohnssen danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Frau H. Grindler-Greimel und Frau I. Prechter sowie Herrn G. Goddeng danke ich für die Hilfe bei experimentellen und technischen Angelegenheiten.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.	1
1. Problemstellung.	1
2. Anatomische Vorbemerkungen zu Gebärmutter und Eileiter.	4
3. Untersuchungsergebnisse an isolierten menschlichen Gebärmutter- und Eileiterpräparaten.	8
4. Physiologische Eigenschaften der glatten Muskulatur.	11
I. METHODE.	13
1. Präparate.	13
1.1. Herkunft.	13
1.2. Präparation.	13
1.3. Histologie.	14
2. Versuchsanordnung.	15
3. Elektrische Stimulation.	16
4. Bestrahlungsversuche.	17
5. Verwendete Lösungen und Substanzen.	18
III. ERGEBNISSE.	20
1. Ergebnisse zu den Inkubationsbedingungen.	20
1.1. Die mechanische Aktivität der Präparate von Myometrium, Tuba uterina und Arteria uterina.	20
1.2. Einfluß verschiedener physiologischer Nährlösungen.	25
1.3. Einfluß des pH-Werts der Nährlösung.	26
1.4. Einfluß der Vorbelastung auf die mechanische Aktivität.	27
2. Einfluß der Elektrolytkonzentrationen in der Nährlösung auf die mechanische Aktivität.	29
2.1. Natriumchlorid.	29

	Seite
2.2. Kaliumchlorid.	32
2.3. Calciumchlorid.	36
3. Wirkung einiger Hormone auf isolierte Präparate von Myometrium und Tuba uterina.	39
3.1. Adrenalin und Isoprenalin.	39
3.2. Acetylcholin.	42
3.3. Histamin, Serotonin, Melatonin.	44
3.4. Peptidhormone: Angiotensin II, Bradykinin, Enkephaline.	51
3.5. Prostaglandine.	57
4. Elektrische Stimulation der Myometrium- und Tuba uterina-Präparate.	60
5. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf Präparate des menschlichen Myometriums und von Genitalgefäßen.	64
5.1. Strahlenwirkung auf das menschliche Myometrium.	64
5.2. Die Strahlenwirkung auf menschliche Vasa uterina.	66
5.3. Die Strahlenwirkung auf die menschliche Vena ovarica.	67
5.4. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Wirkung von cAMP an menschlichen Myometriumpräparaten.	70
IV. DISKUSSION.	75
V. ZUSAMMENFASSUNG.	86
VI. LITERATUR.	88

I. EINLEITUNG.

1. Problemstellung.

Pathogenetische Veränderungen nach Strahlentherapie im Urogenitaltrakt sind wohlbekannt. Unser Wissen über die Ursachen dieser Funktionsstörungen dagegen ist noch sehr mangelhaft. Die gynäkologische und urologische Strahlentherapie verursacht z.B. eine radiogene Zystitis, eine Schrumpfbhase, Ureterstrikturen und Hydronephrosen. Über funktionelle Veränderungen, die den pathomorphologischen vorausgehen, wird nach der vorliegenden Literatur nur von KÜMPER, MICHAILOV, PENNING und GÖTZ (33,34,35) berichtet: Klinisch-physiologische Studien an Frauen mit Kollumkarzinomen ergaben, daß nach Strahlenbehandlung Detrusorhypertrophie, Verkleinerung des Harnblasenvolumens, Druckabnahme und Verzögerung der Miktion auftreten. Experimente mit isolierten Organen erlauben eine genaue Erfassung solcher Störungen sowie die Untersuchung ihrer Pathogenese.

MICHAILOV, ELSÄSSER, KÜMPER, WELSCHER et al. (42,47,48,52) haben erstmalig akute Strahlenreaktionen bei der Harnblase des Meerschweinchen *in vitro* und *in vivo* sowie bei isolierten Detrusorpräparaten aus menschlichem Operationsmaterial beschrieben. Diese Autoren haben dabei eine reversible und/oder irreversible Basaltonuszunahme sowie Veränderungen in der phasischen Aktivität beobachtet. Ferner wurde auch ein bedeutender Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit zwischen tierischem und menschlichem Gewebe festgestellt: Detrusorpräparate des Menschen reagierten etwa fünfzigmal empfindlicher als die des Meerschweinchen (Schwellendosis 1 Gy bzw. 50 Gy bei einer Dosisleistung von 3 Gy/min).

An zahlreichen anderen Organen sind ebenfalls erhebliche Unterschiede zwischen menschlichem und tierischem Gewebe in ihren physiologischen Eigenschaften und pharma-

kologischer Ansprechbarkeit beobachtet worden: Arterien und Venen verschiedener Regionen, Ductus deferens, Vesica urinaria, Pyelon und Ureter (BULDT (3); HÜTING (30); MICHAÏLOV et al (43,49,54,55); NEU (64); NGUYEN DUONG (65); RACHL (71); WERNER (92)).

Neben den pharmakologischen Versuchen sind die bereits in Tiermodellen ausführlich untersuchten Elektrostimulationen auch an isolierten Glattmuskelpräparaten des Menschen möglich (MICHAÏLOV, KÜMPER, SRIVASTAVA u. HEPP (51); LINDBLÖM et al (39)). Sie können Erkenntnisse über die nervale Regulation des weiblichen Genitaltrakts liefern und Hinweise auf möglicherweise noch nicht bekannte neuronale Mechanismen bringen (LINDBLÖM et al (39)).

Die Erforschung des Strahleneinflusses auf die Motorik des weiblichen Genitaltraktes ist ebenso notwendig wie die Untersuchungen der Harntraktmotorik. Dies kann zur Ermittlung von motorisch bedingten Funktionsstörungen des Uterus und der Eileiter während und nach Strahlentherapie beitragen. In diesem Zusammenhang ist auch die Erfassung von strahleninduzierten Reaktionen der Genitalgefäße notwendig, da solche Reaktionen sowohl für die Motorik als auch die Durchblutung von normalem und neoplastischem Gewebe von Bedeutung sein können. Informationen über Strahlenwirkungen auf Organpräparate aus dem weiblichen Urogenitaltrakt (Blutgefäße, Myometrium) werden von MICHAÏLOV et al (44,45,47,48,53,58) gegeben.

Experimente mit menschlichem Gewebe haben den großen Vorteil, daß sie klinisch relevantere Aussagen liefern als Tierversuche und diese dadurch ersetzen können. Nach Durchsicht der Literatur hat sich gezeigt, daß nur unvollständige Kenntnisse über die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften von menschlichen Präparaten aus Uterus, Eileiter und Genitalgefäßen vorhanden sind. Deshalb wurde als Zielsetzung dieser Arbeit zuerst die systematische Untersuchung solcher elementarer Eigenschaften, die Voraussetzung für radiologische Experimente sind, und abschließend die Erfassung von strahleninduzier-

ten Reaktionen gestellt. Im Einzelnen wurden folgende Fragen bearbeitet:

1. Es wurde der Einfluß von Inkubationsbedingungen (Art der physiologischen Lösung, pH-Wert, Vorbelastung, Ionenkonzentrationen) auf Präparate von Myometrium und Tuba uterina untersucht. Obwohl bereits seit mehreren Jahren diese Präparate in der experimentellen Gynäkologie verwendet werden, sind systematische Versuche über die Inkubationsbedingungen aus der Literatur nicht bekannt. Grundlegende Ergebnisse über die Versuchsbedingungen wie Art der Nährlösung, Einfluß von pH-Wert und Vorbelastung scheinen nicht vorzuliegen.
2. Da der Genitaltrakt eine funktionelle Einheit darstellt, wurden die isolierten Präparate von Myometrium, Tuba uterina und den versorgenden Gefäßen zum Teil auch gemeinsam in ihrer Reaktion auf gleiche Versuchsbedingungen, hormonelle und pharmakologische Einflüsse untersucht. Ferner wurden Hormone, wie z.B. Melatonin oder Enkephaline, deren Bedeutung im Genitaltrakt noch unbestimmt sind, untersucht. Auch die elektroinduzierten motorischen Reaktionen wurden orientierend erfaßt.
3. Durch Versuche mit Röntgenbestrahlung der isolierten Glattmuskelpräparate sollten Erkenntnisse über die akute Strahlenwirkung gewonnen werden. Damit würde sich u.a. die Frage eröffnen, ob während der Bestrahlung Reaktionen der Gebärmutter und/oder der Genitalgefäße ausgelöst werden können, die Auswirkungen auf den Erfolg der Strahlentherapie hätten, z.B. durch Beeinflussung der Organdurchblutung während der Bestrahlung.

2. Anatomische Vorbemerkungen zu Gebärmutter und Eileiter. (Abb. 1)

Uterus. Die Gebärmutter der geschlechtsreifen Frau ist birnenförmig und 7-9 cm lang. Man unterscheidet makroskopisch den Corpus uteri (die oberen zwei Drittel) von der Cervix uteri (das untere Drittel). Beide werden durch den sog. Isthmus uteri voneinander getrennt. Die Gebärmutter besteht im wesentlichen aus glatter Muskulatur (Myometrium), die in einem Netzwerk zirkulärer und helikaler Fasern angeordnet sind (WETZSTEIN (91)). Damit ist die Muskulatur der Austreibungsfunktion beim Geburtsakt in idealer Weise angepaßt. Nach Innen zum Cavum uteri hin wird die Muskulatur von einer drüsenreicher Schleimhautschicht bedeckt, dem Endometrium, in das sich im Falle einer Konzeption das befruchtete Ei einnistet, und das während des Zyklus der Frau regelmäßige Wachstums- und Abstoßungsphasen durchläuft, die zur Menstruation führen. Zur Bauchhöhle hin ist die Gebärmutter von einer Serosazellschicht, dem viszeralen Peritoneum, bedeckt. Nach ventral ist der Gebärmutter die Harnblase unmittelbar benachbart, nach dorsal der Enddarm.

Tuba uterina. Die Eileiter sind paarig angelegt und von trompetenförmiger Gestalt. Sie stellen vorwiegend aus glatter Muskulatur bestehende Kanäle dar, die von den oberen freien Ecken des Uterus am freien Rand des Ligamentum latum zu den Ovarien ziehen. Jeder Eileiter ist etwa 12 cm lang. Die makroskopische Anatomie unterscheidet einen in der Gebärmutterwand verlaufenden Abschnitt (Pars intramuralis oder interstitialis), einen anschließenden engen, etwa 3-6 cm langen Isthmus und den den Ovarien gegenüberliegenden Abschnitt, die Ampulle oder Pars ampullaris mit einem Durchmesser von 4-10 cm. Diese Ampulle endet in dem trichterförmigen Ostium abdominale. Die Ampulle ist beweglich und legt sich zum Zeitpunkt des Ei-

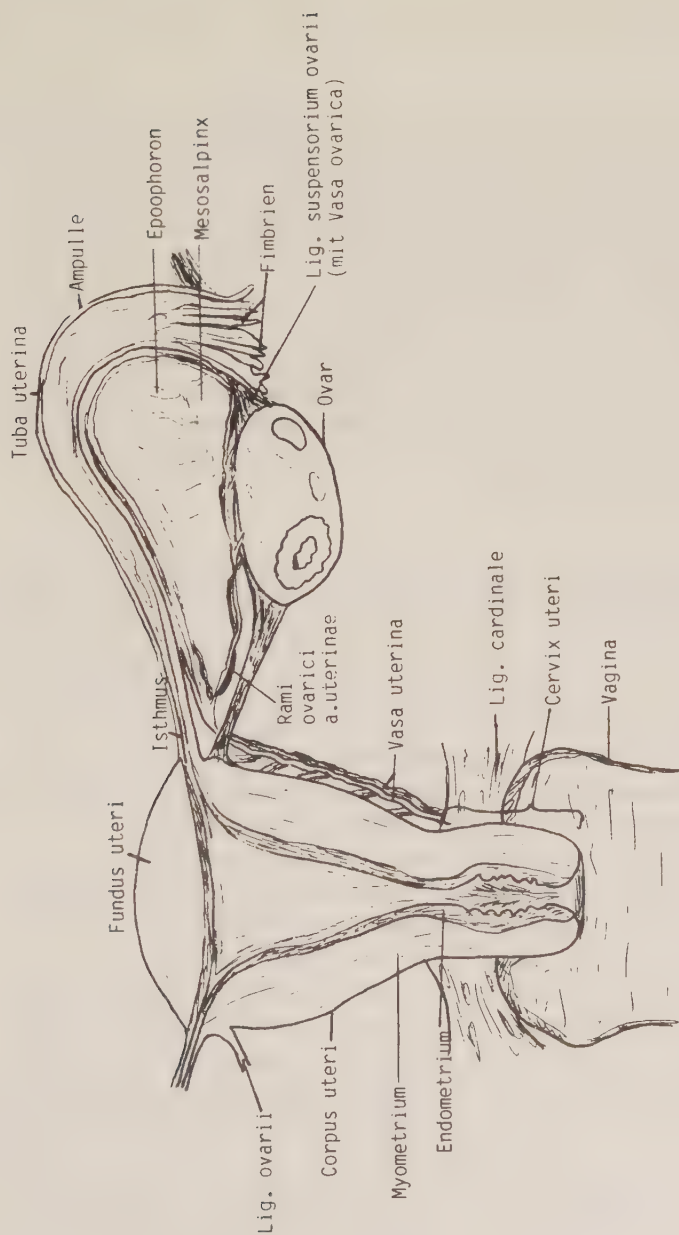


Abb. 1 Schematische Darstellung der Anatomie des weiblichen Genitaltrakts und seiner Gefäßversorgung (nach NETTER (63)).

sprungs dem Ovar an, um die befruchtungsfähige Eizelle aufzufangen.

Außer im Bereich des intramuralen Teils besitzt der Eileiter eine äußere Längs- und eine innere Ringmuskelschicht (*Tunica muscularis*). Die das Lumen des Eileiters auskleidende Schleimhaut ist in zahlreiche Falten gelegt, die am stärksten in der Pars ampullaris ausgeprägt sind (*Tunica mucosa*). Nach außen zur Bauchhöhle wird der Eileiter von der *Tunica serosa* bedeckt. Die Endothelzellen der Mucosa erzeugen durch ihre Flimmerhaare einen uteruswärts gerichteten Strom, um die Eiwanderung vom Ovar zur Gebärmutter zu unterstützen.

Gefäßversorgung. Uterus und *Tubae uterinae* verfügen über eine eigenständige Blutversorgung. Die *Arteria uterina* ist paarig angelegt, entspringt der *Arteria iliaca interna* und zieht im *Ligamentum latum* zu den Seitenflächen des Uterus. In Höhe des *Isthmus uteri* wird ein entsprechender Seitenast abgegeben. Dieser steht über Anastomosen im Cervixbereich mit den Endästen der *Arteria vaginalis* in Verbindung, desgleichen finden sich Anastomosen zur Gegenseite. Die *Arteria uterina* verzweigt sich am Ende in zwei Äste, die in dem Bindegewebsstrang der *Mesosalpinx* zu Ovar und Tube laufen und diese versorgen. Der *Ramus ovaricus* anastomosiert mit der *A. ovarica*.

Die paarige *Arteria ovarica* entspringt aus der *Aorta abdominalis* unmittelbar unterhalb des Abgangs der Nierenarterien und erreicht das Ovar über das *Ligamentum suspensorium ovarii*. Sie zieht weiter unter Abgabe versorgender Seitenäste, um letztlich mit dem *Ramus ovaricus* der *Arteria uterina* zu anastomosieren.

Der venöse Rückfluß des Blutes erfolgt innerhalb der Uterusmuskulatur über vertikale Gefäße, die in ringförmig angeordnete Venen und schließlich in die größeren Venen münden, die sich innerhalb der Parametrien zur *Vena uterina* vereinen. Die paarigen *Venae uterinae* laufen zusammen

mit den gleichnamigen Arterien und münden in die Vena iliaca interna der jeweiligen Seite.

Der venöse Abfluß der Eileiter verläuft in gleicher Weise parallel dem arteriellen Gefäßschenkel. Ein Teil des Blutes fließt über die Venae uterinae ab, der andere über die beiden Venae ovaricae. Letztere münden nicht seitengleich in die untere Hohlvene: während die rechte Vena ovarica direkt unterhalb des Zuflusses der Vena renalis dextra in die Vena cava inferior mündet, vereint sich die linke Vene erst mit der Vena renalis sinistra, um dann gemeinsam die Cava zu erreichen.

Die Innervation der Genitalorgane und ihrer Gefäße. Die inneren Geschlechtsorgane einschließlich des oberen Drittels der Vagina werden autonom innerviert. Die Nerven führen sowohl sensorische als auch motorische Fasern mit adrenerger und cholinergem Übertragung.

Die sympathischen Nervenfasern entspringen dem Rückenmark, wobei die motorischen Fasern aus dem Rückenmarksegment Th 5 und 6 und die sensorischen Fasern aus den Segmenten Th 10 bis L 1 stammen. Die Nerven laufen über den Plexus coeliacus und bilden in Höhe der Bifurkation der Aorta einen Teil des hypogastrischen Nervenplexus. Im weiteren Verlauf münden sympathische Fasern aus dem sakralen Ganglion und parasympathische Nervenfasern aus den Spinalnerven des 2. bis 4. Sakralsegments. Diese erwähnten Nervenfasern bilden die Plexus hypogastrici superior und inferior, von wo aus dann die Organe des kleinen Beckens weiter versorgt werden. Der Plexus uterovaginalis ist dabei für die Innervation der weiblichen Geschlechtsorgane verantwortlich.

An den Gefäßen führt die Reizung des Parasympathikus zu einer Dilatation, die des Sympathikus zu einer Verengung. Im Gegensatz zur Tuba uterina, die sympathische und parasympathische Nervenfasern empfängt, ist die Uterusmuskulatur hauptsächlich sympathisch innerviert, wobei aber

noch keine Klarheit über die funktionelle Bedeutung dieser Innervation besteht. Auch der denervierte Uterus ist während der Schwangerschaft und der Geburt voll funktionsfähig.

3. Untersuchungsergebnisse an isolierten menschlichen Gebärmutter- und Eileiterpräparaten.

Versuche an isolierten Glattmuskelpräparaten des weiblichen Genitaltrakts sind seit mehreren Jahrzehnten eine eingeführte Methode, um Wirkungen und Blockierbarkeit von verschiedenen Hormonen und Pharmaka in vitro zu untersuchen. Die großen Unterschiede in den Fortpflanzungszyklen zwischen Mensch und verschiedenen Tierspezies machen es notwendig, daß vorzugsweise menschliches Versuchsmaterial verwendet werden sollte, um relevante, auf die in vivo Bedingungen übertragbare Ergebnisse zu erhalten. An tierischen Modellen werden derzeit vorwiegend grundlegende Zusammenhänge verschiedener Hormonsystem untersucht (z.B. die Wirkung von Angiotensin auf die Genitalorgane und deren Durchblutung (DISALVO et al (13); DUBIN et al (14); SCHIRAR et al (79); FREER (23)).

Die Versuche an menschlichen Gebärmutter- und Eileiterpräparaten zeigten, daß die Muskelreaktionen auf exogen zugeführte Hormone vom Hormonstatus der Patientin zum Entnahmezeitpunkt abhängig sind. Myometrium aus schwangeren Uteri war weniger spontanaktiv als aus nichtschwangeren Uteri (LOSSIUS u. NEHEIM (40)). Die motorische Aktivität der Eileitermuskulatur nimmt zum Eisprungtermin vor allem im Bereich des Isthmus deutlich zu, während sie zum Beispiel im Wochenbett stark gehemmt erscheint (LINDBLOM et al (37); PARKER et al (68)).

Als weitgehend gesichert gilt, daß die Stimulation der alpha-adrenergen Rezeptoren (z.B. durch Noradrenalin) die

Spontanaktivität der glatten Muskulatur der Gebärmutter steigert, während beta-Rezeptoren Stimulation zum gegenteiligen Effekt führt (MOSLER et al (60,61); PINTO et al (70); STANDER u. BARDEN (84); SULLIVAN et al (85); ANDERSON et al (1); LOSSIUS u. NESHEIM (40)). Diese Wirkungen der Transmitterstoffe des sympathischen Nervensystems sind ihrerseits durch Steroideffekte auf die Gebärmutter modifizierbar (PINTO et al (70); STANDER u. BARDEN (84)).

Gleichartige Wirkungen der sympathischen Hormone finden sich auch bei der menschlichen Tuba uterina (COUTINHO et al (11); HELM et al (29)). Allerdings scheint es Hinweise zu geben, daß die spezifischen Rezeptoren in den zwei Muskelschichten des Eileiters unterschiedlich verteilt vorkommen: die alpha-Rezeptoren stimulierende Wirkung wurde vorwiegend bei der Längsmuskulatur beobachtet, hemmende beta-Rezeptoren dagegen in der zirkulären Muskelschicht (LINDBLOM et al (38)).

Die parasympathischen Hormone bzw. ihre analog wirkenden Abkömmlinge zeigen eine stimulierende Wirkung auf die menschliche Gebärmutter (z.B. Acetylcholin und Carbacholin) (MOSLER u. CZEKANOWSKI (60); LOSSIUS u. NESHEIM (40)).

Pharmakologische Eingriffe in die elementaren Mechanismen der Muskelkontraktion durch Blockade der Kalziumkanäle führt auch am Myometrium ebenso wie an anderen Glattmuskelorganen (FLECKENSTEIN et al (21)) zu einer Hemmung der Kontraktionen (MOSLER u. CZEKANOWSKI (60); ULMSTEN et al (89); FORMAN et al (22); OSTERGAARD et al (67)).

In jüngster Zeit gewinnen neben den klassischen Hormonsystemen des vegetativen Nervensystems und der Nebennierenrinde die Prostaglandine an Bedeutung für das Verständnis der physiologischen Vorgänge im Genitaltrakt bei Geburt und Fortpflanzung. Die Prostaglandine der E- und F-Gruppe wirken dabei kontrahierend auf die Gebärmuttermuskulatur. Ihre hauptsächliche Wirkung scheinen sie jedoch im Bereich der Eileiter auszuüben. Zahlreiche Veröffentlichungen über Versuche an isolierten menschlichen Tuba

uterina-Präparaten beschäftigen sich mit dieser Thematik.

Die Rolle der Prostaglandine für die Spontanaktivität und Motilität der Eileiter ist noch strittig. Es gibt sowohl Hinweise auf eine direkte Beteiligung an der Induktion der mechanischen Aktivität (FERNANDEZ-VASTIK et al (20)), als auch experimentelle Belege für das Gegenteil (ELDER et al (16)). Wahrscheinlich liegt die Bedeutung der Prostaglandine in einer Regulation und Modifizierung der spontanen Aktivität der Tubenmuskulatur (CASCHETTO et al (9)); es fanden sich spezifische Wirkungsunterschiede zwischen Prostaglandinen der E- und F-Gruppe: PG E₂ hemmt die zirkuläre und longitudinale Muskulatur der Ampulle, während PG F_{2alpha} aktivierend wirkt. Es werden pharmakologische Unterschiede in der Reaktion von Ampulle und Isthmusregion vermutet (LINDBLOM et al (39)), was durch die unterschiedliche hohe Konzentration der verschiedenen Prostaglandine in Gewebepartikeln aus den verschiedenen anatomischen Eileiterabschnitten unterstützt wird (FERNANDEZ-VASTIK et al (20)).

Elektrophysiologische Untersuchungen in Form von transmuraler Nervenstimulation an menschlichen Eileiterpräparaten führten LINDBLOM et al (38) zu der Vermutung, daß neben den erwähnten hormonellen Einflüssen auf die glatte Muskulatur der Tuba uterina noch weitere, nicht adrenerg vermittelte neuronale Mechanismen wirken.

4. Physiologische Eigenschaften der glatten Muskulatur.

Die glattmuskulären Organe zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zur autochthonen Steuerung aus, die unter übergeordneten nervalen und humoralen Einflüssen steht. Je stärker die zentrale Steuerung eines Organs erfolgt, desto enger sollte auch die Verbindung der einzelnen Muskelzelle mit den Nervenendigungen und desto günstiger das zahlenmäßige Verhältnis sein. Dies spiegelt sich in der Einteilung der glatten Muskulatur in zwei Grundtypen wieder, wie sie BOZLER (5,6) erstmals formulierte. Er unterschied einen "Single-Unit-Typ", bei dem das Verhältnis der Innervation zur Zellzahl hoch ist und der vor allem durch die übergeordneten nervalen Zentren gesteuert wird im Gegensatz zum "Multi-Unit-Typ", der Spontanaktivität aufweist, wobei höhere Einflüsse die Grundaktivität modifizieren, aber nicht auslösen.

Die Muskelzellen des letztgenannten Typs sind miteinander durch elektrisch leitende sog. "tight junctions" oder Nexus verbunden. Innerhalb des Zellverbands finden sich bestimmte Zellarten, die als "Schrittmacherzellen" in der Lage sind, spontan Aktionspotentiale zu erzeugen und über die elektrische Ausbreitung durch die Nexus ihre Nachbarzellen zur Kontraktion anregen. Gleichzeitig finden sich Transmitter enthaltende Varikositäten zwischen den Zellen, die die Endigungen der Nervenfasern darstellen.

Die hier freigesetzten Substanzen, die Überträger der sympathischen (Noradrenalin) und parasympathischen (Acetylcholin) Fasern, gelangen dann zu den Zellmembranen, wo sie über dort sitzende Rezeptoren Signale für den Zellstoffwechsel geben. In gleicher Weise übermitteln auch die meisten humoralen Substanzen (z.B. Histamin, Serotonin und Angiotensin) ihre "Information" durch Rezeptorbindung an die glatten Muskelzellen. Von einigen Substanzen, z.B. den Steroidhormonen weiß man, daß sie auf Grund der molekularen Eigenschaften in der Lage sind, die Zellmembran zu

passieren, um intrazellulär den Proteinstoffwechsel zu beeinflussen oder auch direkt in die Replikationsvorgänge im Zellkern einzugreifen.

Bei der Bindung an Oberflächenrezeptoren der Zellmembran werden zum einen Elektrolytverschiebungen und -freisetzungen ausgelöst, wobei vor allem die intrazelluläre Freisetzung von Kalzium für die Muskelkontraktion verantwortlich ist; zum anderen werden sog. "Second messenger" aktiviert. Zu letzteren zählen in erster Linie die von SUTHERLAND et al (86) untersuchten cyclischen Nukleotide. Sie sollen u.a. an der Vermittlung der adrenergen beta-Rezeptorenstimulation beteiligt sein, die z.B. an Gefäßen zu einer Erschlaffung führt.

Die oben erwähnte Kalziumfreisetzung kann auf zwei Wegen geschehen. Bei der Depolarisation kann Kalzium aus dem Extrazellulärraum einströmen und aus intrazellulären Depots freigesetzt werden (Elektromechanische Kopplung nach SOMLYO et al (82)). Aber auch in depolarisiertem Zustand lassen sich glatte Muskelzellen noch durch einige Hormone erregen, so daß noch ein zweiter Weg z.B. über die Vermittlung von "Second messengern" vorhanden sein muß, wobei Kalzium aus intrazellulären Reservoirs wie dem Sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt wird (Pharmakomechanische Kopplung nach SOMLYO et al (82)).

II. METHODE.

1. Präparate.

1.1. Herkunft.

Es wurden Myometrium, Tuba uterina und die versorgenden Gefäße untersucht. Sie stammten von Patientinnen im Alter zwischen 35 und 60 Jahren, die sich wegen einer nicht malignen Erkrankung (z.B. Uterus myomatosus, dysfunktionelle Blutungen, Descensus oder gutartige Ovarialtumoren) einer Hysterektomie mit bzw. ohne gleichzeitige Adnexentfernung unterziehen mußten. Präparate aus Organen, die nach der histologischen Untersuchung Anzeichen von malignem Wachstum zeigten, wurden nicht in die Versuchsserien aufgenommen.

In den Operationsräumen stand ständig eine auf +4 Grad Celsius gekühlte Krebs-Ringerlösung in sterilisierten Gefäßen bereit. Unmittelbar nach der Operation wurden aus den entnommenen Organen (Uterus und Tuba uterina) durch den Operateur 2 x 4 cm messende Gewebsstücke entnommen, die wenn möglich Teilabschnitte der versorgenden Gefäße enthielten. Diese Gewebsstücke wurden in die Ringerlösung als Transportmedium verbracht und unmittelbar im Anschluß zum etwa dreißig Autominuten entfernten Labor für die weiteren Versuche geschickt.

1.2. Präparation.

Nach dem Eintreffen im Labor wurden die Gewebsstücke in frisch hergestellte Krebs-Ringerlösung verbracht und unter ständigem Betropfen mit dieser Lösung bei Zimmertem-

peratur präpariert. Es wurde zunächst das anhängende Bindegewebe mit Skalpell und Präparierschere entfernt und anschließend Myometrium, Tuba uterina und Gefäße voneinander getrennt. Von Myometrium und Tuba uterina wurden ca. 1 cm lange und 2 bis 3 mm breite Streifen aus der Muskelschicht unter möglicher Vermeidung jeder mechanischen Irritation abgeteilt und an jedem Ende mit einem Seidenfaden versehen. Damit konnten sie dann in der Versuchsanordnung befestigt werden.

Die Gefäßstreifen wurden durch ein modifiziertes Vorgehen gewonnen. Zunächst wurde ein Plexiglasstab entsprechender Dicke in das Lumen des Gefäßabschnittes eingeführt. Nach Fixierung auf dem Stab mittels Seidenfäden wurde der Stab mit dem Gefäß in eine Schneidevorrichtung eingespannt, in der mittels eines festgestellten Skalpells in einem Winkel von 45 Grad zur Gefäßlängsachse die Gefäßwand durchtrennt wurde. Aus dem dadurch gewonnenen Gefäßstreifen wurden dann mit der Präparierschere die eigentlichen Präparate in der Größe von 10 x 2 mm abgeteilt. Nach dem sie mit Seidenfäden an den Enden versehen worden waren, konnten sie in der Versuchsanordnung aufgehängt werden.

1.3. Histologie.

Am Ende der Versuche mit Gefäßstreifen wurden diese in Formaldehyd fixiert und anschließend feingeweblich untersucht. Hierbei ging es vor allem um die Entscheidung, ob es sich um arterielle oder venöse Gefäße handelte, da dies makroskopisch vor allem bei kleinkalibrigen Präparaten nicht immer zweifelsfrei möglich war.

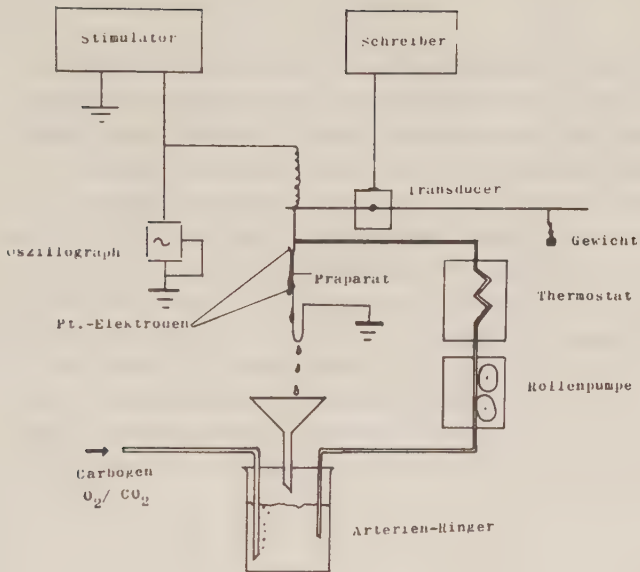


Abb. 2 Schema der Versuchsanordnung.

2. Versuchsanordnung.

Die Präparate wurden in einer isotonischen Meßanordnung untersucht. Sie waren am unteren Ende an einem Fixpunkt befestigt, während das andere Ende an einem Häkchen eines Hebelarms hing. Dieser Hebel übertrug die Bewegungen des Präparates auf einen Harvard Transducer, die dann verstärkt mit einem Zweikanalkompensationsschreiber der Fa. Rikadenki aufgezeichnet wurden. Der Hebelarm war so austariert, daß er sich ohne das Präparat im Gleichgewicht befand. An der dem Präparat gegenüberliegenden Seite des Hebels konnten kleine Gewichte als Vorbelastung der Präpa-

rate angebracht werden.

Von oben strömte nahezu erschütterungsfrei und kontinuierlich die Nährlösung über die Präparate. Sie wurde mit einer Rollpumpe aus dem Gefäß mit dem Nährlösungsvorrat, in das auch bei den Versuchen die entsprechenden Hormone oder Pharmaka zugesetzt werden konnten, gesaugt und durch eine Heizspirale transportiert. Hier wurde die Lösung soweit erwärmt, daß sie am Präparat gemessen 37 Grad Celsius erreichte. Unter dem Präparat wurde die Nährlösung aufgefangen und in den Vorratsbehälter zurückgeführt.

Bei den Versuchen mit elektrischer Stimulation unterschied sich diese Anordnung lediglich darin, daß das Aufhängen der Präparate nicht an Seidenfäden erfolgte, sondern daß sie an zu scharfen Häkchen ausgebildeten Platinelektroden fixiert und diese wiederum am Fixpunkt bzw. dem Hebelarm befestigt waren.

3. Elektrische Stimulation.

Die elektrische Stimulation der Präparate erfolgte über die oben erwähnten Elektroden durch einen H. Sachs Stimulator. Es wurden die Reizfrequenz, die Dauer des Reizes, die Breite des einzelnen Stromimpulses und der Abstand zwischen zwei Reizen variiert. Für die Nervenstimulation wurde die Breite des Stromimpulses auf 0,3 msec festgelegt, die Reizfrequenz lag zwischen 10 und 100 Hz. Die Muskelstimulation wurde mit einer Stromimpulsbreite von 40 msec und einer Frequenz von 10 Hz durchgeführt. Bei beiden Stimulationsarten wurde eine Reizdauer von 3 sec und eine Wiederholung der Stimulation alle drei Minuten gewählt.

4. Bestrahlungsversuche.

Einige Präparate wurden einer direkten Röntgenbestrahlung ausgesetzt. Als Strahlungsquelle diente eine Siemens Dermopanröhre. Die Spitzenspannung lag bei 50 kV, der Röhrenstrom betrug 20 mA, die Filterung bestand aus einem eingebauten Berylliumfenster und wahlweise vorzuschaltenden Aluminiumfiltern verschiedener Dicke (0,3; 0,6; 1,0 mm). Die in den Versuchen angegebenen Dosisleistungen beruhen auf laboreigenen Eichkurven, in die Röhrenspannung, Filterdicke und geometrischer Abstand der Röhre vom Präparat eingingen.

Die Untersuchungen bei einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min) bis 6kR/min (60 Gy/min) wurden mit einem 0,3 mm Aluminium-Filter durchgeführt. Die Dosis war mit einem in "Röntgen" (R) geeichtem Dosimeter bestimmt und die erhaltenen Werte in "Gray" (Gy) (absorbierte Energie) umgerechnet worden. Für Wasser und Gewebe gilt dabei, daß $1 \text{ R} = 0,01 \text{ Gy}$. Die Dosisleistung wurde nach einer Eichkurve durch Änderung des Fokus-Objekt-Abstandes variiert.

Die Halbwertschichtdicke in Wasser beträgt bei Verwendung des 0,3 mm Al-Filters etwa 4 mm. Die Präparate hatten eine Dicke von 0,2 - 0,25 mm. Die Betropfung der Präparate wurde so gewählt, daß auf der, der Röntgenröhre zugewandten Außenseite ein Flüssigkeitsfilm von ungefähr 1 mm, auf der Innenseite von ca. 1,5 mm, die Präparate gleichmäßig umhüllte.

5. Verwendete Lösungen und Substanzen.

Als Nährlösungen wurden verschiedene Ringer mit folgender Zusammensetzung verwendet:

Krebs-Ringerlösung:

Natriumchlorid	112,9	mMol/L
Kaliumchlorid	4,75	mMol/L
Calciumchlorid	2,52	mMol/L
Magnesiumsulfat	1,19	mMol/L
Natriumbicarbonat	25,0	mMol/L
Kaliumdihydrogenphosphat	1,19	mMol/L
Glukose	11,5	mMol/L

Krebs-Henseleit-Ringerlösung:

Natriumchlorid	119,0	mMol/L
Kaliumchlorid	4,75	mMol/L
Calciumchlorid	2,1	mMol/L
Magnesiumsulfat	2,4	mMol/L
Natriumbicarbonat	14,9	mMol/L
Kaliumdihydrogenphosphat	1,2	mMol/L
Glukose	6,3	mMol/L

McEwen-Lösung:

Natriumchlorid	130,0	mMol/L
Kaliumchlorid	5,6	mMol/L
Calciumchlorid	2,2	mMol/L
Natriumbicarbonat	25,0	mMol/L
Natriumdihydrogenphosphat	1,2	mMol/L
Glukose	10,1	mMol/L
Saccharose	13,2	mMol/L

Für die physiologischen und pharmakologischen Versuche wurden folgende Substanzen in Stammlösungen hergestellt und in der entsprechenden Verdünnung dann der Nährlösung zugesetzt:

Adrenalin, Isoprenalin, Propranolol (Dociton(R)), Phentolamin (Regitin(R)), Acetylcholin, Atropin, Histamin, Mepyramin, Serotonin, Methysergid, Melatonin, Angiotensin II (Hypertensin(R)), Saralasin, Bradykinin, Methionin- und Leucin-Enkephalin, Prostaglandin E₁ und F_{2alpha}, Procain, Tetrodotoxin, Theophyllin.

III. ERGEBNISSE.

1. Ergebnisse zu den Versuchsbedingungen.

1.1. Die mechanische Aktivität der Präparate von Myometrium, Tuba uterina und Arteria uterina.

Die Präparate von menschlichem Myometrium und Tuba uterina wurden nach dem Eintreffen im Labor und dem Freipräpieren von umgebendem Bindegewebe in der Meßapparatur aufgehängt. Nach etwa dreißig bis sechzig Minuten war eine Adaptation eingetreten. Die Präparate zeigten nach Einbringen in der Versuchsanordnung in der Regel zunächst eine lang anhaltende Verkürzung, die als Zeichen der Adaptation an die Versuchsbedingungen schließlich ein gleichbleibendes Niveau erreichte. Die während dieser Zeit auftretende spontane mechanische Aktivität zeigte nach anfänglich meist unregelmäßigen Kontraktionsmustern schließlich ein gleichmäßig rhythmisches Erscheinungsbild. Die Form der spontanen Kontraktionen variierte stark von Präparat zu Präparat. Erst wenn sich eine konstante Präparatlänge und regelmäßige Spontanaktivität eingestellt hatte, wurde mit den eigentlichen Versuchen begonnen.

Die untersuchten Glattmuskelpräparate des weiblichen Genitaltrakts wurden bei Operationen von insgesamt 31 Patientinnen entnommen. Meist wurden bei einer Operation Präparate verschiedener Organe gleichzeitig gewonnen (Tab. 1).

Die 101 Präparate des Myometriums stammten von 25 verschiedenen Patientinnen. 86% (n=87) der Präparate waren spontanaktiv. Die Amplitude der spontanen Kontraktionen lag bei 12,1% Verkürzung bezogen auf die Präparatlänge (Standardabweichung: 9,9%). Die Frequenz der Kontraktionen betrug durchschnittlich 13,3 Kontraktionen/Stunde (Stan-

Tab. 1 Übersicht über die verwendeten Präparate (Prozentwerte in Klammern).

	Myometrium	Tuba uterina	Vasa uterina
Patienten- zahl (Total=31)	25	10	13
Präparate- zahl	101 (100%)	42 (100%)	41 (100%)
spontanaktiv	87 (86%)	37 (88%)	24 (59%)
nicht aktiv	14 (14%)	5 (12%)	17 (41%)

dardabweichung: 5,5%). Die Häufigkeitsverteilung von Amplitude und Frequenz gibt Fig. 1 wieder.

Bei 10 Patientinnen waren 42 Präparate der Tuba uterina entnommen worden. Davon waren 88% (n=37) spontanaktiv. Die 37 spontanaktiven Präparate ließen sich nach ihrer Herkunft aus der Pars ampullaris (n=12) und dem Isthmus (n=25) weiter unterscheiden. Im Vergleich fiel die niedrigere Amplitude der spontanen Kontraktionen des Isthmus (1,7% der Präparatlänge, Standardabweichung: 0,85%) gegenüber der Pars ampullaris (6,7% der Präparatlänge, Standardabweichung: 3,6%) auf (Tab. 2). Die Häufigkeitsverteilung der Amplitude für die Pars ampullaris und den Isthmus der Tuba uterina ist in Fig. 2 dargestellt. Die Frequenz ließ sich nicht ähnlich gut vergleichen, da bedingt durch die niedrigen Amplituden der Isthmuspräparate keine exakte Messung möglich war. Die Spontanaktivitätsfrequenz der Ampulla betrug 38,7 Kontraktionen/Stunde (Standardabweichung: 20,9).

Bei den 41 Präparaten der Arteria uterina von insgesamt 13 Patientinnen waren 59% (n=24) spontanaktiv. Die Amplitude der Kontraktionen erreichte maximal 5% der Präparatlänge, die Frequenz lag zwischen 20 und 60/Stunde.

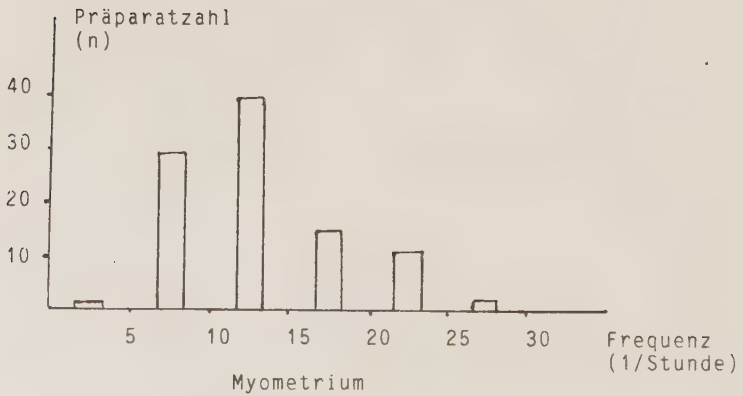
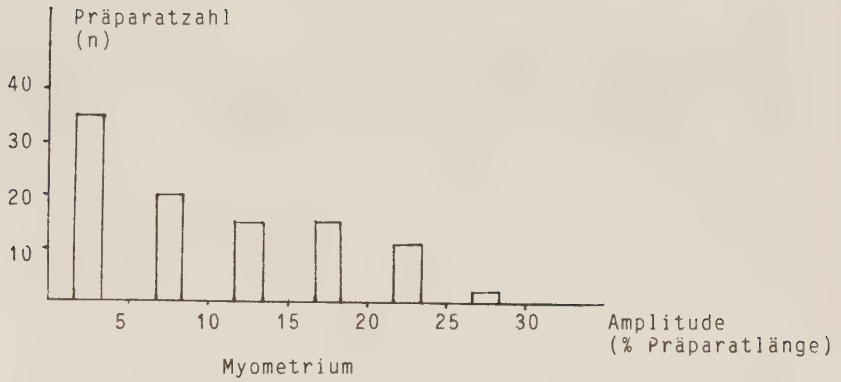


Fig. 1 Häufigkeitsverteilung von Amplitude (oben) und Frequenz (unten) bei isolierten menschlichen Myometriumpräparaten.

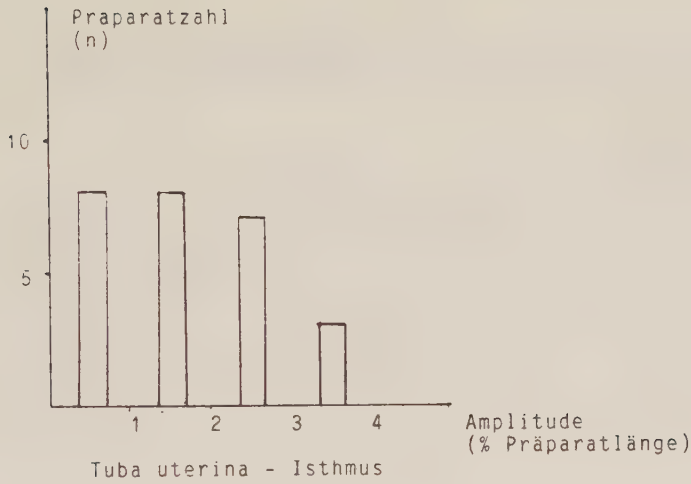


Fig. 2 Häufigkeitsverteilung der Amplitude von Isthmus (oben) und Pars ampullaris (unten) der menschlichen Tuba uterina.

Tab. 1 Vergleich der Amplituden der Spontanaktivität von Ampulle und Isthmus der Tuba uterina-Präparate ($p < 0,05$).

	Pars ampullaris	Isthmus
Präparatezahl (n)	14	16
Mittelwert (x)	6,7	1,7
Standardabweichung (s)	+3,6	+0,8

1.2. Einfluß verschiedener physiologischer Nährlösungen.

Es wurden unter gleichen Vorbelastungen (0,5 g) Präparate von Gebärmuttermuskulatur (n=4), Eileiter (n=4) und Gebärmuttergefäßen (n=4) nacheinander von drei verschiedenen Nährlösungen übertropft. Es wurde Krebs-Normalringer, Krebs-Henseleit-Ringer und McEwen-Nährlösung verwendet. Sowohl die Myometrium- (Abb. 3) wie auch die Tubenpräparate zeigten in Krebs-Normalringer und in McEwen-Nährlösung die gleichmäßigsten Reaktionen in Form von konstanten, spontanen Kontraktionen. Die Gefäßpräparate zeigten in beiden Krebs-Nährlösungen regelmäßig wiederkehrende spontane Kontraktionen, während dies in McEwen-Nährlösung nicht auftrat. Deswegen wurde für die weiteren Versuche Krebs-Normalringer als Nährlösung verwendet.

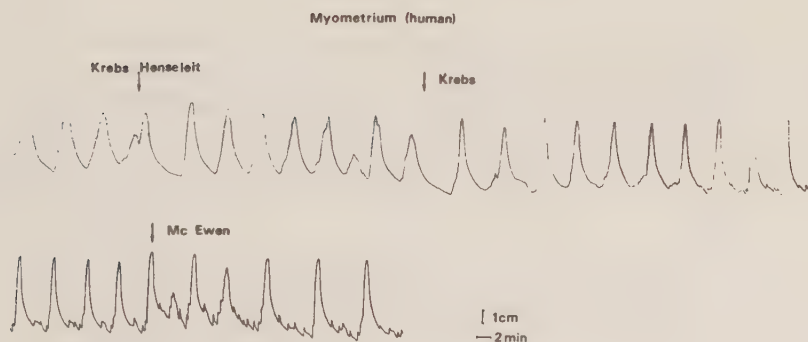


Abb. 3 Die mechanische Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats in verschiedenen Nährlösungen.

1.3. Einfluß des pH-Werts der Nährlösung.

Bei der Herstellung der Nährlösung findet man stets eine gewisse Schwankung im erreichten pH-Wert. Auch bei längerem Stehen bei Raumtemperatur kann sich dieser Wert verändern. Mit gezielt veränderten pH-Werten (durch Titration mit Salzsäure und Messung durch ein pH-Meter) sollte deren Auswirkung auf die Reaktion der Glattmuskelpräparate untersucht werden.

Bei jeweils vier Versuchen mit Gebärmutter- (Abb. 4) und Eileiterpräparaten zeigte sich bei niedrigem pH (6,5 und 7,0) eine deutliche Störung der rhythmischen Spontankontraktionen, während auch bei pH-Werten bis 8,0 noch keine Beeinträchtigung des Grundrhythmus zu bemerken war.

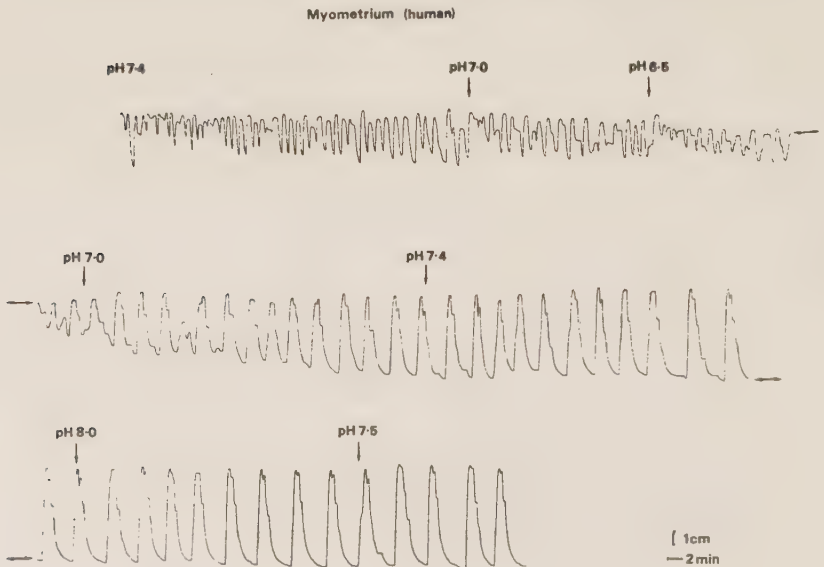


Abb. 4 Die mechanische Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats in Nährlösungen mit verschiedenem pH.

1.4. Einfluß der Vorbelastung auf die mechanische Aktivität.

Bei der isotonen Registrierung der mechanischen Aktivität eines Glattmuskelpreparates wird eine gleichbleibende Vorbelastung verwendet, deren Größe je nach Präparatart und -größe variiert werden muß.

Vier spontanaktive Myometriumpräparate (Abb. 5) wurden zunehmend mit 0,5 g bis 4,5 g in Stufen von 0,5 g belastet und die Spontanaktivität beobachtet. Bis 2,0 g war eine deutliche Zunahme der Präparatlänge (Erschlaffung bzw. Dehnung) und eine geringe Abnahme der Amplitude der Spontanaktivität aufgetreten. Bei höheren Belastungen kam es nur noch zu einer geringen weiteren Längenzunahme, aber zu einer deutlichen Senkung der Kontraktionsamplituden.

Bei Reduzierung der Vorbelastung stufenweise auf 0,5 g waren die oben geschilderten Veränderungen reversibel, die Präparatlänge erreichte wieder den Ausgangswert und die Kontraktionsamplituden der Spontanaktivität nahmen zu. Kleinere Belastungen als 0,5 g können nicht verwendet werden, da sich dann das Übertropfen der Nährlösung zu deutlich auf die mechanische Registrierung in Form von Schwankungen auswirkt.

In gleicher Weise wurden auch bei Präparaten der Tuba uterina Vorbelastungsänderungen durchgeführt. Hierbei sowie beim Myometrium zeigten Belastungen von 0,5 g bis 1,0 g, je nach Präparatlänge und -dicke die besten Versuchsreaktionen, gemessen an der Höhe der Amplitude der Spontanaktivität.

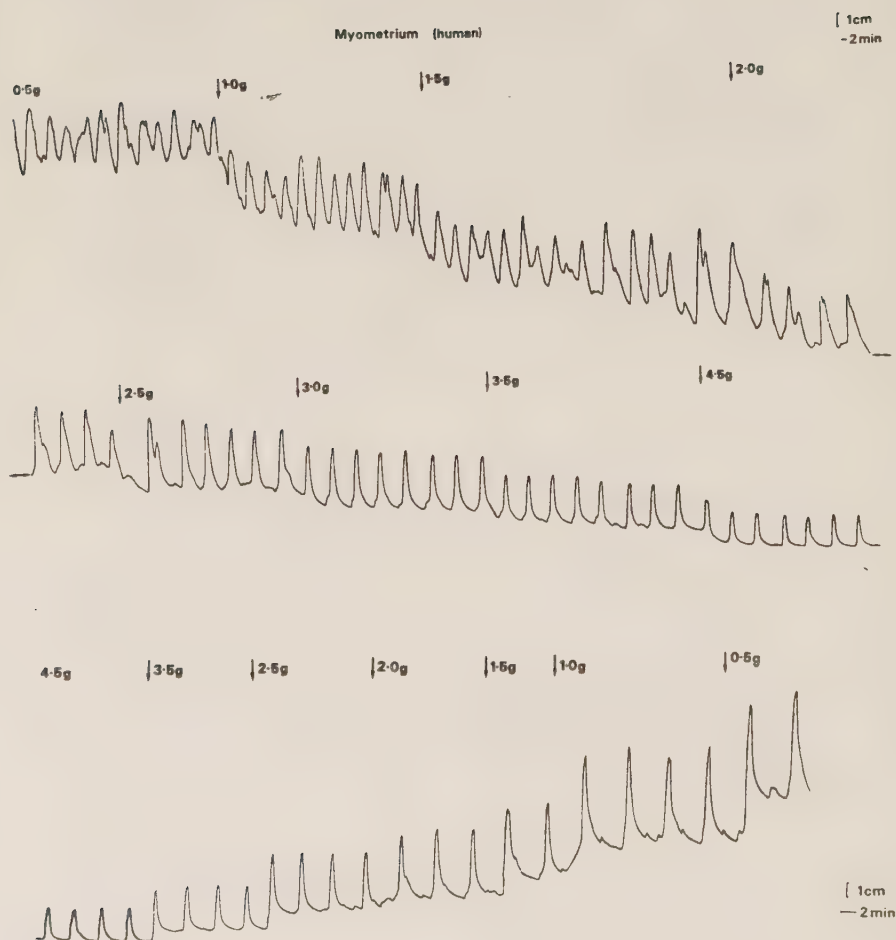


Abb. 5 Der Einfluß verschieden großer Vorbelastungen auf menschliche Myometriumpräparate.

2. Einfluß der Elektrolytkonzentrationen in der Nährlösung auf die mechanische Aktivität.

2.1. Natriumchlorid.

Die Gesamtkonzentration an Natriumionen in der Nährlösung betrug 138 mMol/L und setzte sich aus den Anteilen an Natriumchlorid (Kochsalz: 113 mMol/L) und Natriumbicarbonat (25 mMol/L) zusammen. Die osmotische Konzentration der Nährlösung betrug 288 mosmol/L. Da Natriumbicarbonat zusammen mit dem als Gas in die Lösung eingeleiteten Kohlendioxyd das wichtigste Puffersystem darstellte, wurde die Natriumkonzentration nur durch Änderung des Kochsalzanteils verändert. In einer als NaCl-frei bezeichneten Lösung lagen also noch 25 mMol/L Natriumionen vor.

Um den osmotischen Druck der Nährlösung bei verminderter Kochsalzkonzentration gleichzuhalten, wurde Saccharose zugesetzt und mit Hilfe eines Osmometers eine zur normalen Nährlösung gleiche osmotische Konzentration titriert.

Es wurden sechs Versuche mit Gebärmuttermuskelpreparaten (Abb. 6) durchgeführt. Eine NaCl-freie Nährlösung führte bei dem vorher spontan aktiven Präparat zu einer anfänglichen Dauerkontraktion, die dann allmählich zurückging. Die Spontanaktivität hörte auf und das Präparat war leicht erschlafft. Nach Zugabe von Nährlösung mit der halbnormalen Kochsalzkonzentration traten die Spontankontraktionen wieder auf. Während die Ausgangsfrequenz bei 18/Stunde lag, war sie nun auf 12/Stunde vermindert. Beim erneuten Wechsel in Normallösung erhöhte sich die Frequenz wieder auf den Ausgangswert.

Bei Erhöhung der Kochsalzkonzentration auf 169 mMol/L, wobei gleichzeitig auch eine erhöhte osmotische Konzentration von 393 mosmol/L vorlag, kam es zunächst zu einem Verschwinden der Spontanaktivität (Abb. 6). Nach

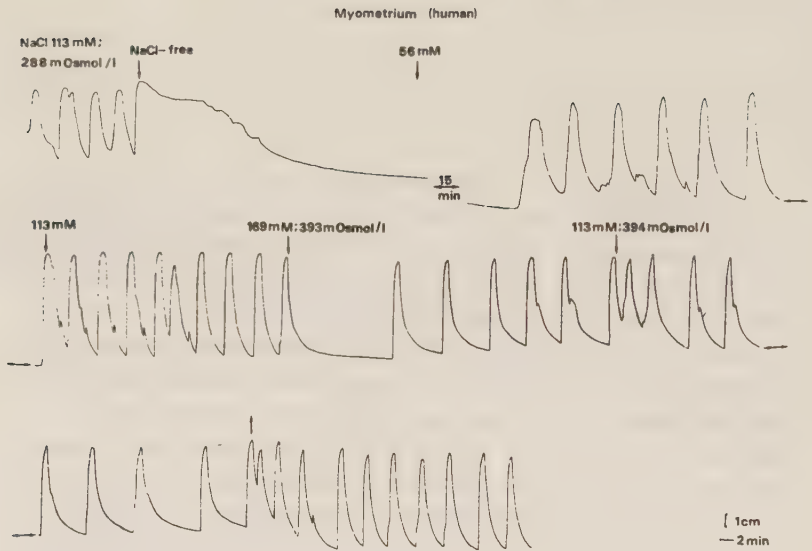


Abb. 6 Die mechanische Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats auf verschiedene NaCl-Konzentrationen in der Nährlösung.

etwa zehn Minuten trat sie erneut, aber mit gesenkter Frequenz (12/Stunde) auf. Die Präparatlänge verkürzte sich leicht. Um die osmotische Wirkung vom Einfluß der Kochsalzkonzentration zu trennen, wurde anschließend eine Lösung verwendet, die normale Kochsalzkonzentration, aber durch Saccharose erhöhte osmotische Konzentration aufwies (394 mosmol/L). Es kam daraufhin zu einer weiteren Frequenzabnahme auf 6/Stunde. Nach Auswaschen mit der Krebs-Normallösung kam es dann erneut zu einer Frequenzerhöhung und leichten Präparaterschlaffung bis zur Ausgangslänge.

Die Amplitude der Spontankontraktionen schien durch den Wechsel von Natriumchlorid- und osmotischen Konzentra-



Abb. 7 Die mechanische Reaktion eines Präparats der menschlichen Tuba uterina auf verschieden hohe NaCl-Konzentrationen in der Nährlösung.

tionen in der Nährlösung unbeeinflusst.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen wurden zwei Präparate vom Eileiter untersucht (Abb. 7). In der NaCl-freien Lösung trat, wie beim Myometrium, eine anfängliche Kontraktion ohne erkennbare zusätzliche spontane mechanische Kontraktionen auf, die anschließend in eine Erschlaffung überging. Bei Wechsel zur Nährlösung mit 56 mMol/L NaCl verkürzte sich die Präparatlänge wieder allmählich, während kleine phasische Kontraktionen mit kleinen Ampli-

tuden hinzutraten. Der Wechsel zu Normallösung führte zu einer weiteren Präparatverkürzung bis zur Ausgangslänge, während die anfänglich regelmäßige Spontanaktivität nicht wiederkehrte.

Die Erhöhung der NaCl-Konzentration auf 169 mMol/L (393 mosmol/L) führte zu einer schnellen Präparaterschlaffung ohne Beeinträchtigung der phasischen Spontankontraktionen. Nach Wechsel in eine Lösung mit normaler Kochsalzkonzentration, aber durch Saccharose erhöhtem osmotischen Druck (394 momol/L), kam es abgesehen von einer anfänglichen kleinen Kontraktion zu keiner dauerhaften Änderung der Präparatlänge oder -aktivität. Nach Auswaschen mit normaler Nährlösung (Krebs-Ringer) kehrte das Tubenpräparat wieder zur Ausgangslänge zurück, ohne daß jedoch die Spontanaktivität vom Versuchsbeginn erneut auftrat (Abb. 7).

2.2. Kaliumchlorid.

Die Gesamtkonzentration an Kaliumionen in der Nährlösung betrug 5,9 mMol/L und setzte sich zusammen aus den Anteilen an Kaliumchlorid (4,7 mMol/L) und Kaliumdihydrogenphosphat (1,2 mMol/L). In den folgenden Versuchen wurde nur die KCl-Konzentration verändert, da Kaliumdihydrogenphosphat Bestandteil des Säure-Basepuffersystems der Nährlösung war.

Bei den verwendeten Kaliumchloridkonzentrationen erfolgte wegen des geringen Anteils an der osmotischen Gesamtkonzentration kein Ausgleich, wie er bei NaCl durchgeführt worden war.

Bei Myometriumpreparaten (n=6) (Abb. 8) führte der Übergang von normaler Nährlösung zu KCl-freier Lösung zu einer dauerhaften Kontraktion und Unterdrückung der spontanen mechanischen Aktivität. Während nach einigen Minuten

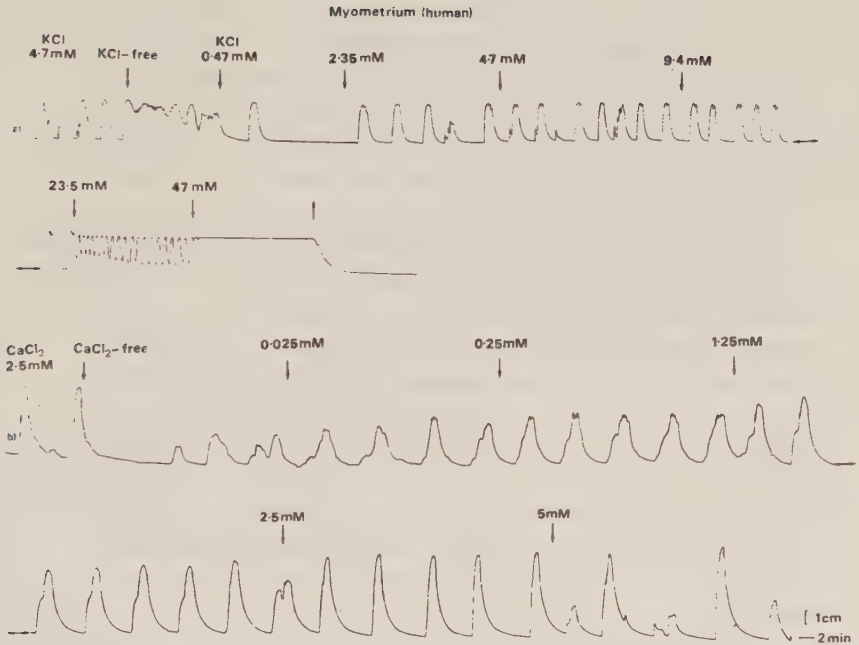


Abb. 8 Einfluß der Konzentration von Kaliumchlorid und Calciumchlorid in der Nährlösung auf menschliche Myometriumpräparate.

eine erneute, allmähliche Erschlaffung auftrat, führte der Wechsel in eine Lösung mit 0,47 mMol/L KCl zu einem sofortigen Rückgang der Präparatlänge auf den Ausgangswert; die Spontanaktivität trat als vereinzelte Kontraktionen wieder auf. Mit steigender KCl-Konzentration (2,35 mMol/L) nahm die Frequenz der Spontanaktivität zu (18/Stunde), und nach dem Wechsel in normale Nährlösung war wieder die Ausgangsfrequenz von 24 Kontraktionen/Stunde erreicht.

Bei erhöhten KCl-Konzentrationen stieg die Frequenz der Spontanaktivität weiter, bis sie unter 23,5 mMol/L auf 90/Stunde stieg, wobei gleichzeitig eine dauernde Verkürzung der Präparatlänge hinzu trat. Bei der zehnfachen KCl-Konzentration im Vergleich zur Normallösung kam es zu einer reversiblen Dauerkontraktion, die Spontanaktivität wurde unterdrückt. Durch Wechsel in normale Nährlösung kam es zu einer sofortigen Präparaterschlaffung bis zur Ausgangslänge; die Spontanaktivität war jedoch nicht mehr zurückgekehrt.

Bei Präparaten der Tuba uterina (n=4) wurden die Versuche in gleicher Weise durchgeführt (Abb. 9). Die Spontanaktivität lag hier in Form kleiner, kurzdauernder Kontraktionen vor, die keine regelmäßigen Abstände zwischen zwei Kontraktionen aufwiesen. In KCl-freier Nährlösung änderte sich die Präparatlänge nicht merklich, die Spontanaktivität nahm jedoch ab und verschwand schließlich völlig. Bei Wechsel zu steigenden KCl-Konzentrationen bis hin zur normalen Nährlösung trat die Spontanaktivität allmählich und mit steigender Frequenz wieder auf und erreichte das Anfangerscheinungsbild (66 Kontraktionen/Stunde).

Bei der weiteren Erhöhung der KCl-Konzentration auf das zweifache (9,4 mMol/L) trat eine im Vergleich zur Reaktion der Arteria uterina (siehe unten) langsame Kontraktion auf, die in eine dauerhafte Präparatverkürzung überging. Die Spontanaktivität verschwand nach anfänglicher weiterer Frequenzzunahme. Auswaschen mit normaler Nährlösung führte zu einer Rückkehr der Präparatlänge zum Ausgangswert, ohne daß jedoch die Spontanaktivität wiederkehrte (nicht in der Abbildung dargestellt).

Bei zwei Präparaten der Arteria uterina wurde unter gleichen Bedingungen die KCl-Konzentration verändert (Abb. 9). Als Ausgangsaktivität fanden sich spontane Kontraktionen von unregelmäßigem Erscheinungsbild. In KCl-freier Lösung kam es zu einer Präparatverkürzung und die Spontanaktivität nahm in der Amplitude ab, ohne völlig zu ver-

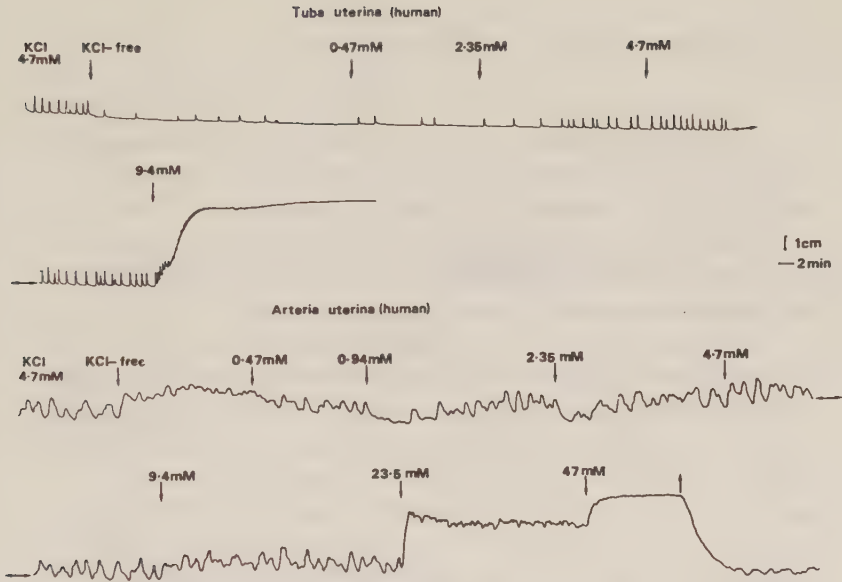


Abb. 9 Einfluß der Kaliumchloridkonzentration in der Nährlösung auf Präparate der menschlichen Tuba und A. uterina.

schwinden. Bei wieder zunehmender KCl-Konzentration in der Nährlösung kehrte die Spontanaktivität in der ursprünglichen Form wieder, die Präparatlänge war zurückgegangen. Bei Erhöhung des KCl über die Normalkonzentration kam es bei 9,4 mMol/L zu einer geringen, aber anhaltenden Präparatverkürzung; bei 23,5 mMol/L trat eine sofortige weitere Kontraktion mit noch erkennbarer, niedrigamplitudiger Spontanaktivität hinzu. Bei 47 mMol/L schließlich verschwand diese Restaktivität, es kam zu einer dauerhaften weiteren Kontraktion. Nach Wechsel in normale Nährlösung trat eine rasche Erschlaffung des Präparats bis zur Ausgangslänge auf, die Spontanaktivität kehrte mit verminderter Amplitude wieder.

2.3. Calciumchlorid.

Die Konzentration an Calciumionen in der Nährlösung in Form von Calciumchlorid betrug 2,52 mMol/L. Die Glattmuskelpreparate wurden in Lösungen verschiedener CaCl_2 -Konzentration untersucht, wobei kein Ausgleich der osmotischen Konzentration durchgeführt wurde, da der Anteil an der Gesamtionenkonzentration sehr gering war.

Beim Wechsel des Myometriumpreparats (n=6) (Abb. 8) von der Normallösung in Calcium freie Nährlösung verschwand zunächst die spontane mechanische Aktivität, um nach etwa zehn Minuten erneut aufzutreten. Zur Ausgangsaktivität unterschied sie sich durch eine verminderte Frequenz und eine geringere Kontraktionsamplitude (13,2 % der Präparatlänge zu 5,4 %). Mit steigenden Calciumchloridkonzentrationen nahm die Amplitude weiter zu (8,1 % bei 0,025 mMol/L; 8,9 % bei 0,25 mMol/L) und auch die Frequenz erreichte den Ausgangswert wieder. Die Kontraktionsdauer hatte unter Calciummangel in der Nährlösung anfangs zugenommen und wurde bei steigendem Calciumchlorid bis hin zur Normallösung wieder kürzer.

Mit Erhöhen der Calciumchloridkonzentration auf das doppelte (5 mMol/L) änderte sich an der Kontraktionsamplitude nichts, die Regelmäßigkeit der Spontanaktivität war jedoch gestört: zwischen normal großen Kontraktionen mit vergrößertem Abstand zueinander traten rudimentäre Verkürzungen auf (Abb. 8).

Der gleiche Versuchsablauf wurde bei einem Tuba uterina-Präparat eingehalten (Abb. 10). Eine dauerhafte Änderung der Präparatlänge wurde nicht beobachtet, dagegen eine Beeinflussung der Spontanaktivität hinsichtlich Frequenz und Amplitude.

In Calciumchlorid freier Lösung verschwand die Spontanaktivität völlig. Auch bei einer Konzentration von 0,25 mMol/L war dies unverändert. In der Lösung mit 1,25 mMol/L Calciumchlorid kam es nach einer Latenzphase zum erneuten

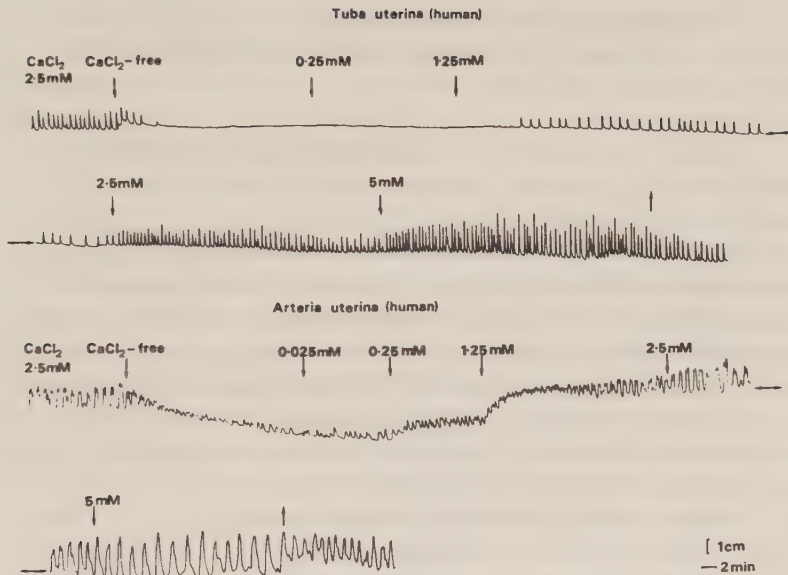


Abb. 10 Der Einfluß der Calciumchloridkonzentration in der Nährlösung auf die Präparate von menschlicher Tuba und A. uterina.

Auftreten spontaner Kontraktionen mit verminderter Amplitude und Frequenz (45/Stunde im Vergleich zur Anfangsfrequenz von 96/Stunde). Beim Wechsel zur normalen Nährlösung kehrte das Bild der Spontanaktivität vor Versuchsbeginn zurück.

Wurde die Calciumchloridkonzentration auf das doppelte (5mMol/L) erhöht, nahm die Kontraktionsfrequenz deutlich zu (140/Stunde) und eine Erhöhung der Kontraktionsamplitude um 60% gegenüber dem Verhalten in normaler Nährlösung (2,5 mMol/L CaCl₂) (Abb. 10). Diese beschriebenen Veränderungen waren nach Auswaschen mit normaler Nährlösung reversibel.

Die Gefäßstreifen der Arteria uterina (n=2) zeigten unter den gleichen Versuchsbedingungen Veränderungen der Spontanktivität und auch anhaltende Effekte auf die Präparatlänge (Abb. 10).

In der Calciumchlorid freien Nährlösung sank die Amplitude der spontanen Kontraktionen und das Präparat zeigte eine dauerhafte Erschlaffung. Nach der Erhöhung der Calciumchloridkonzentration auf 0,25 mMol/L kam es zu einer geringen Verkürzung und Zunahme der Amplitude der Spontanktivität. Mit der weiteren Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration auf 1,25 mMol/L erreichte das Gefäßpräparat wieder seine Ausgangslänge und die Amplitude der spontanen Kontraktionen näherte sich dem Ausgangswert. Beim Wechsel zur normalen Nährlösung trat dann wieder das gleiche Bild der Spontanaktivität wie zu Versuchsbeginn auf.

Anschließend wurden die Gefäßpräparate mit einer Lösung übertropft, die 5 mMol/L Calciumchlorid enthielt. Dies führte zu einer annähernden Verdopplung der Amplitude der Spontanaktivität bei gleichzeitigem Rückgang der Frequenz, während die Dauer der einzelnen Kontraktionen verlängert war. Die Präparatlänge änderte sich nicht dauerhaft. Nach Auswaschen mit Nährlösung mit normaler Calciumchloridkonzentration waren diese Veränderungen reversibel, die Präparatlänge nahm kurz nach dem Lösungswechsel ab, um nach etwa zehn Minuten wieder den Ausgangswert zu erreichen (Abb. 10).

3. Wirkung einiger Hormone auf isolierte Präparate von Myometrium und Tuba uterina.

3.1. Adrenalin und Isoprenalin.

Adrenalin, eine Überträgersubstanz des sympathischen Nervensystems mit Wirkung auf sogenannte alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, zeigte an den untersuchten Myometriumstreifen eine uneinheitliche Wirkung ($n=10$). Es wurden einerseits stimulierende Reaktionen beobachtet, in einigen Fällen jedoch hemmte Adrenalin die Spontanaktivität. Es war festzustellen, daß Myometriumpräparate, die in der prämenstruellen Zyklusphase entnommen worden waren (innerhalb einer Woche vor der Menstruation), mit einer Erschlaffung auf Adrenalin reagierten. Präparate aus der postmenstruellen Zyklusphase zeigten dagegen eine anhaltende Kontraktion.

Adrenalin war ab einer Konzentration von 10^{-7} Mol/L wirksam. Die Abb. 11 zeigt ein Versuchsbeispiel mit hemmender Wirkung von Adrenalin. Bei einer Konzentration von 10^{-7} Mol/L wurde die Frequenz der Spontanaktivität von 15/Stunde auf 7/Stunde reduziert, während die Kontraktionsamplitude leicht zunahm. Unter 10^{-6} Mol/L fiel die Frequenz weiter auf 5/Stunde.

Bei Präparaten der Arteria uterina ($n=4$) zeigt Adrenalin eine kontrahierende Wirkung. Ab 10^{-6} Mol/L kommt es sofort nach Zugabe zu einer überschießenden Kontraktion, die dann in eine Dauerkontraktion geringerer Höhe übergeht. Die Höhe der Kontraktion ist dosisabhängig. Während der Kontraktion durch Adrenalin ist die spontane mechanische Aktivität nicht mehr erkennbar, tritt jedoch nach Auswaschen und Rückgang der Präparatlänge auf die Ausgangslänge erneut auf. Wenn der β -adrenerge Blocker Propranolol (10^{-6} Mol/L) zu dem mit Adrenalin (10^{-6} Mol/L) kontrahierten Gefäßmuskelpreparat zugegeben wurde, kam es

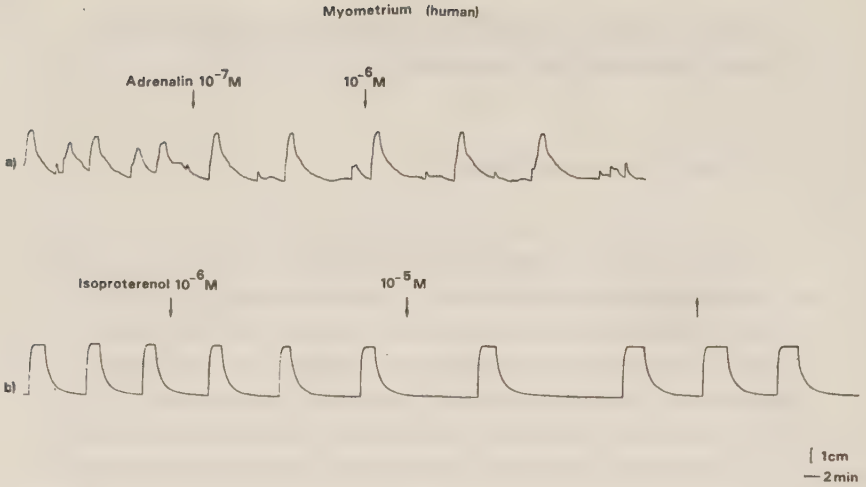


Abb. 11 Die Wirkung von Adrenalin und Isoprenalin auf menschliche Myometriumpräparate.

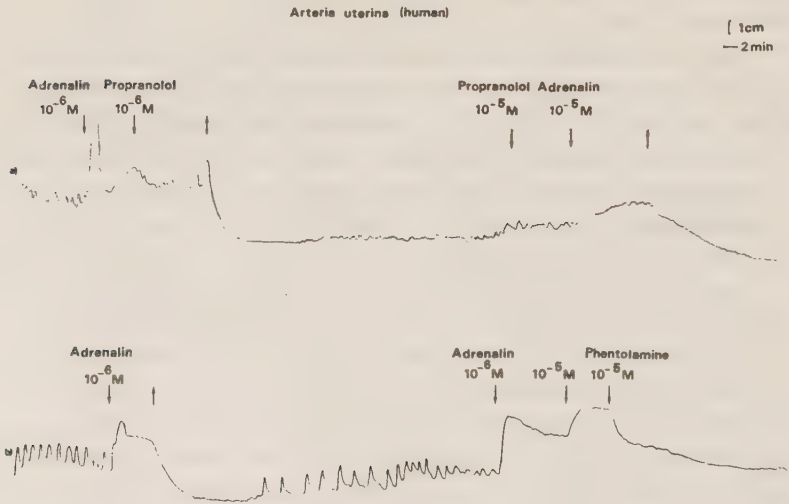


Abb. 12 Die Wirkung von Adrenalin auf menschliche Arteria uterina-Präparate und die hemmenden Effekte von Propranolol und Phentolamin.

zu einer geringen Erschlaffung. Wurde der Lösung vor der Adrenalinzugabe Propranolol (10^{-5} Mol/L) zugesetzt, so war die Adrenalinreaktion nicht aufgehoben, jedoch abgeschwächt (Abb. 12).

Der alpha-adrenerge Blocker Phentolamin (10^{-5} Mol/L) wurde zu einem Gefäßstreifen zugesetzt, der mit Adrenalin in steigender Konzentration bis 10^{-5} Mol/L kontrahiert worden war. Es trat eine sofortige Erschlaffung des Gefäßstreifens auf, wobei die Ausgangslänge vor der Adrenalinzugabe fast erreicht wurde (Abb. 12).

Isoprenalin ist ein synthetisches Sympathomimetikum, das im Vergleich zu Adrenalin vorwiegend die β -adrenergen Rezeptoren stimuliert.

An Myometriumpräparaten ($n=3$) führte Isoprenalin in der Konzentration von 10^{-6} Mol/L zu einer Senkung der Spontanaktivitätsfrequenz von 9 auf 6/Stunde (Abb. 11). Mit steigender Konzentration von 10^{-5} Mol/L nahm die Frequenz weiter auf 3/Stunde ab. Nach dem Auswaschen war der Isoprenalineffekt reversibel und die Frequenz erreichte wieder den Ausgangswert. Die Kontraktionsamplitude der Spontanaktivität und die Präparatlänge waren durch Isoprenalin nicht beeinflusst worden. Während die spontanen Kontraktionen in der Frequenz gesenkt waren, nahm gleichzeitig die Dauer der Kontraktionen zu.

Bei zwei Präparaten der Tuba uterina (ohne Abbildung) führte Isoprenalin ab einer Konzentration von 10^{-6} Mol/L zu einer ca. 50%igen Reduktion der Amplitude der Spontankontraktionen, während die Frequenz unbeeinflusst blieb. Gleichzeitig trat auch eine dauerhafte Erschlaffung der Präparate auf. Nach Auswaschen von Isoprenalin waren die hemmenden Effekte reversibel und das Ausgangsbild der Spontanaktivität stellte sich wieder ein.

An Gefäßstreifenpräparaten der Arteria uterina ($n=2$) zeigte Isoprenalin in den verwendeten Konzentrationen

(10^{-5} und 10^{-6} Mol/L) keine erkennbare Wirkung.

Propranolol konnte weder an Präparaten des Myometriums noch an denen der Tuba uterina die Wirkung von Isoprenalin hemmen.

3.2. Acetylcholin.

Acetylcholin ist die Überträgersubstanz des parasympathischen Nervensystems. An Myometriumpräparaten ($n=6$) führte Acetylcholin ab Konzentrationen von 10^{-8} Mol/L zu einer dauernden Längenverkürzung, während gleichzeitig die Amplitude der Spontanaktivität um etwa 50% zunahm. Die Erhöhung der Konzentration führte zu einer weiteren Steigerung dieser Effekte. Wurde Atropin, ein Acetylcholin-Rezeptorantagonist, in steigender Konzentration zugegeben (10^{-7} und 10^{-6} Mol/L), so war die Dauerkontraktion nicht beeinflusst, die Amplitude der Spontanaktivität wurde jedoch auf den Ausgangswert reduziert ($n=4$) (Abb. 13).

Die Präparate der Tuba uterina ($n=3$) reagierten nach Zugabe von Acetylcholin in Konzentrationen ab 10^{-7} Mol/L mit einer erkennbaren Erschlaffung und Verminderung der Kontraktionsamplitude der Spontanaktivität, die außerdem in der Frequenz vermindert wurde (von 144/Stunde vor Versuch auf 120/Stunde). Eine weiter erhöhte Konzentration auf 10^{-6} Mol/L verstärkte diese Reaktionen, die Frequenz der Spontanaktivität sank auf 108/Stunde. Weder Atropin noch Hexamethonium konnten diese Wirkung des Acetylcholin beeinflussen. Nach Auswaschen kehrten die Präparate zu ihrem Ausgangsverhalten zurück.

An drei Gefäßpräparaten der Arteria uterina war nach Acetylcholin (10^{-7} und 10^{-6} Mol/L) eine gering ausgeprägte, anhaltende Verkürzung beobachtet worden (ohne Abbildung).

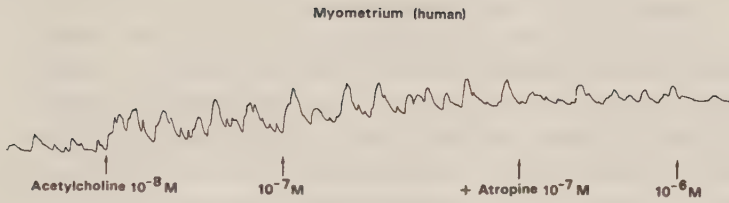


Abb. 13 Die Wirkung von Acetylcholin und Atropin auf ein menschliches Myometriumpräparat.

3.3. Histamin, Serotonin, Melatonin.

Histamin ist eine körpereigene Substanz, die aus verschiedenen Geweben als Reaktion auf z.B. Streß oder Entzündungen freigesetzt werden kann. An Myometriumpräparaten ($n=7$) führte Histamin in Konzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-5} Mol/L nur zu diskreten Wirkungen: die Kontraktionsamplitude der Spontanaktivität nahm etwas zu, die Frequenz schien in den verschiedenen Versuchen teils geringfügig zu-, teils auch abzunehmen (Vgl. Abb. 14 und Abb. 15). Die Präparatlänge blieb weitgehend unverändert.

In weiteren Versuchen wurde der Histaminantagonist Mepyramin in der Konzentration von 10^{-5} Mol/L zugegeben ($n=6$). Es führte zu einer völligen Hemmung der Spontanaktivität und zu einer gleichzeitigen dauernden Präparatverkürzung. Die anschließende Zugabe von Histamin (10^{-5} Mol/L) hatte keinen Effekt auf das gehemmte Präparat, während nach Auswaschen von Mepyramin und Histamin nach etwa zehn Minuten die Spontanaktivität erneut auftrat.

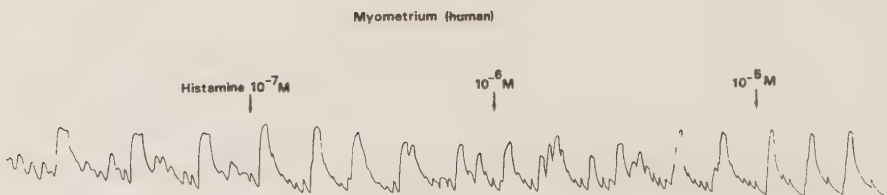


Abb. 14 Die Wirkung von Histamin auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Diese hemmende Wirkung von Mepyramin war am gleichen Präparat reproduzierbar. Auch wenn das Myometriumpräparat unter der Wirkung von Histamin (10^{-5} Mol/L) stand, führte die Mepyramingabe zu dem gleichen, oben beschriebenen Effekt.

An Präparaten der Tuba uterina (n=6) führte die Zugabe von Histamin (10^{-5} Mol/L) einerseits zu einer dauerhaften Präparatverkürzung, andererseits zu einer Erhöhung der Amplitude der Spontanaktivität. In Abb. 16 sind zwei Präparate gegenübergestellt, die aus verschiedenen Abschnitten des Eileiters stammten: Präparat a) aus dem ampullären Abschnitt und b) aus dem Isthmus. Eine reversible und reproduzierbare Erhöhung der Kontraktionsamplitude war in beiden Präparaten erkennbar: a) Anstieg von 1,5% der Präparatlänge auf 7,2%; b) Anstieg von 1,5% auf 2,2%. In beiden Fällen blieb es auch nach Auswaschen von Histamin bei einer im Vergleich zum Ausgangsbild erhöhten Amplitude der Spontanaktivität. In Präparat a) ist unter Histamin eine dauerhafte Kontraktion zu beobachten, deren Wert sich bei jeweils gleichen Histaminkonzentrationen von 3,5% der Präparatlänge auf 7% bei der zweiten Gabe erhöhte. Im Präparat b) herrschte eine stärkere stimulierende Wirkung auf die Frequenz der Spontanaktivität vor.

Die Gefäßstreifen der Arteria uterina (n=5; ohne Abbildung) reagierten auf die Zugabe von Histamin (10^{-5} Mol/L) zur Nährlösung mit einer dauerhaften Erschlaffung (ca. 2,7% der Präparatlänge) und Absinken der Frequenz der Spontanaktivität. In einigen Präparaten wurden die Kontraktionsamplituden soweit vermindert, daß keine Spontanaktivität mehr erkennbar war.

Myometrium (human)

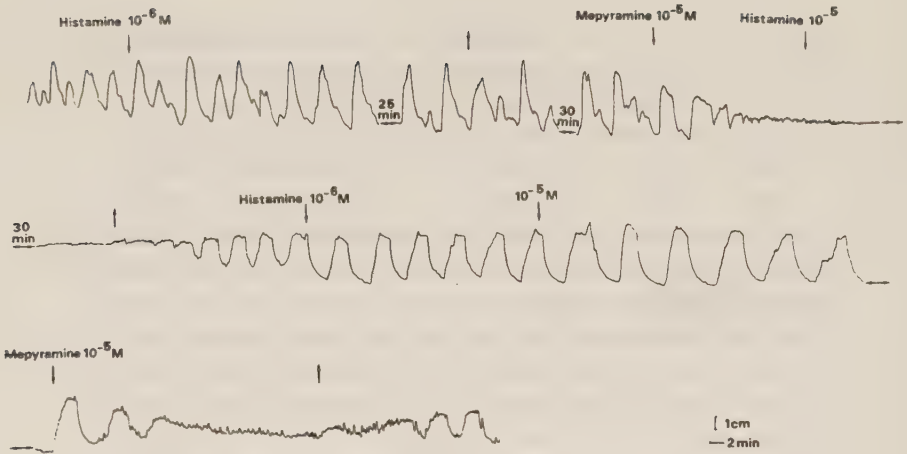


Abb. 15 Die Wirkung von Histamin und Mepyramin auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Tuba uterine (human)

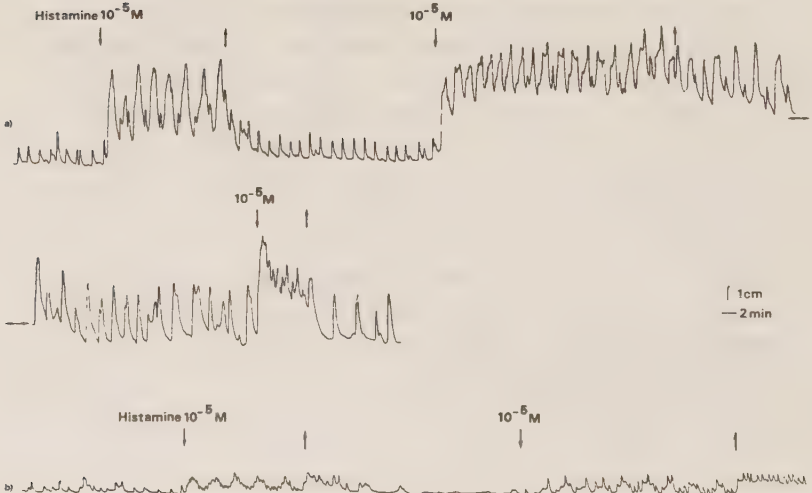


Abb. 16 Die Wirkung von Histamin auf Präparate aus verschiedenen Abschnitten der menschlichen Tuba uterina:
a) ampullärer Abschnitt, b) Isthmusabschnitt.

Myometrium (human)

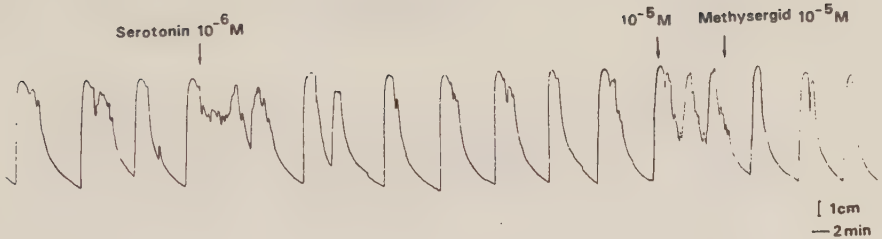


Abb. 17 Die Wirkung von Serotonin und Methysergid auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist eine körpereigene Substanz, die u.a. als Neurotransmitter gilt, aber auch Bestandteil verschiedener tierischer Gifte ist. Bei Myometriumpräparaten ($n=7$) führte es bei einer Konzentration von 10^{-6} Mol/L zu einer etwa zehn Minuten andauernden Kontraktion (14,8% der Präparatlänge), danach war die Spontanaktivität zum Ausgangsbild zurückgekehrt. Nach der weiteren Zugabe von Serotonin 10^{-5} Mol/L kam es zu einer abermals nur kurz dauernden Kontraktion, die nur etwa 8,7% der Präparatlänge erreichte. Gleichzeitig war die Amplitude der Spontanaktivität von 23% der Präparatlänge auf 11,5% vermindert (Abb. 17).

Wurde Methysergid (10^{-5} Mol/L) zur Nährlösung gegeben, führte die anschließende Gabe von 10^{-6} und 10^{-5} Mol/L Serotonin zu keiner erkennbaren Reaktion des Myometriumpräparats (ohne Abbildung).

Die Präparate der Tuba uterina ($n=5$) reagierten bei einer Serotoninkonzentration von 10^{-6} Mol/L mit einer sofortigen Kontraktion (15% der Präparatlänge), die innerhalb einer Minute zurückging und sich auf einem Niveau von 10% der Präparatlänge hielt (Abb. 18). Während der Kon-

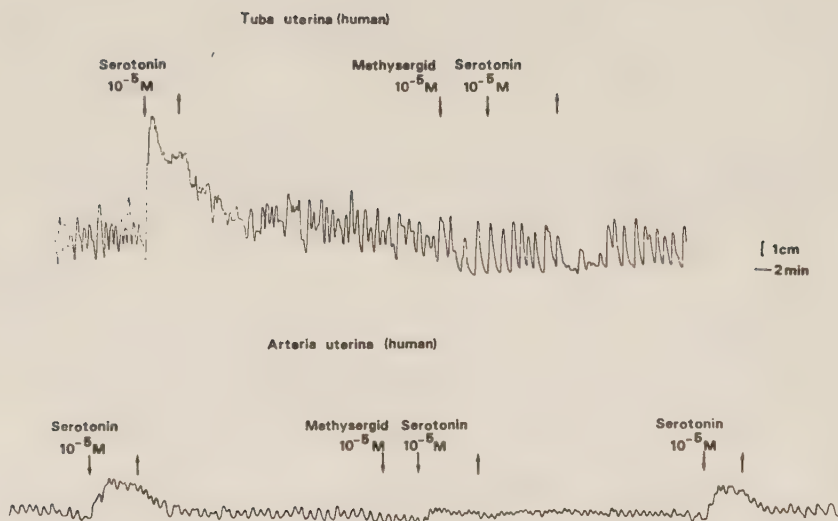


Abb. 18 Die Wirkung von Serotonin und Methysergid auf menschliche Präparate der Tuba und Arteria uterina.

traktion war die Spontanaktivität unterdrückt, sie kehrte jedoch nach Auswaschen wieder unverändert zurück. Wurde vor der Serotoninzugabe der Nährlösung Methysergid zugesetzt (10^{-5} Mol/L), so trat keine Kontraktion auf. Statt dessen schien die Frequenz der Spontanaktivität während der Anwesenheit von Methysergid in der Nährlösung vermindert zu sein.

Die Gefäßstreifen der Arteria uterina ($n=8$) reagierten auf die Zugaben von Serotonin (10^{-5} Mol/L) mit einer sofort einsetzenden und bis zum Auswaschen anhaltenden Kontraktion. Die Spontanaktivität schien nicht eindeutig beeinflusst zu werden. Im Versuch in Abb. 18 führte Serotonin zu einer Präparatverkürzung von 7,5% der Präparatlänge. Wurde nach dem Auswaschen vor der nochmaligen Serotoningabe zuerst Methysergid (10^{-5} Mol/L) zur Nährlösung

gegeben, so kam es nur noch zu einer geringen Kontraktion (2,2%). Eine folgende Kontrollreaktion auf Serotonin ohne Methysergid rief wieder eine annähernd gleich starke Reaktion (6,7%) wie zu Anfang hervor.

Melatonin ist ein in der Epiphyse (Corpus pineale) gebildetes Gewebshormon mit noch unbekannter physiologischer Bedeutung.

An Myometriumphäparaten (n=4) führte Melatonin in der Konzentration von 10^{-6} g/ml zu einer Senkung der Spontanaktivitätsfrequenz von 9 auf 6/Stunde; nach Erhöhung auf 10^{-5} g/ml war die Spontanaktivität nahezu völlig aufgehoben (Abb. 19a). Im Versuch der Abb. 19b trat neben einer Frequenzsenkung auch eine Abnahme der Kontraktionsamplitude hinzu. Nach Auswaschen waren diese Wirkungen reversibel. Da Melatonin und Serotonin strukturverwandte Hormone sind, wurde versucht mit Methysergid, einem Serotonin-antagonist, die Melatoninwirkung zu hemmen. Nach Zugabe von Methysergid 10^{-5} Mol/L zur Nährlösung war die Reaktion auf Melatonin jedoch nicht beeinträchtigt. Bei einer Konzentration von 10^{-5} g/ml wurde die Kontraktionsamplitude auf 82% des Ausgangswertes vermindert, und mit 10^{-4} g/ml war die Spontanaktivität aufgehoben. Nach dem Auswaschen traten wieder regelmäßige Kontraktionen auf, die Amplitude nahm jedoch nur langsam zu und hatte bei Versuchsende den Ausgangswert noch nicht erreicht.

Die Präparate der Tuba uterina (n=2) reagierten auf die Zugabe von Melatonin 10^{-6} g/ml mit einer geringen Reduzierung der Amplitude der Spontanaktivität, die nach Erhöhung der Konzentration auf 10^{-5} g/ml deutlich ausgeprägt war (Abb. 20). Die Amplitude nahm von 6,5% Verkürzung der Präparatlänge auf 2,1% ab. Gleichzeitig zeigte das Präparat eine erkennbare Erschlaffung. Nach dem Auswaschen kam es zu einer deutlichen Präparatverkürzung, die Spontanaktivität kehrte nach vorübergehender Frequenzerhöhung zum Ausgangsbild zurück.

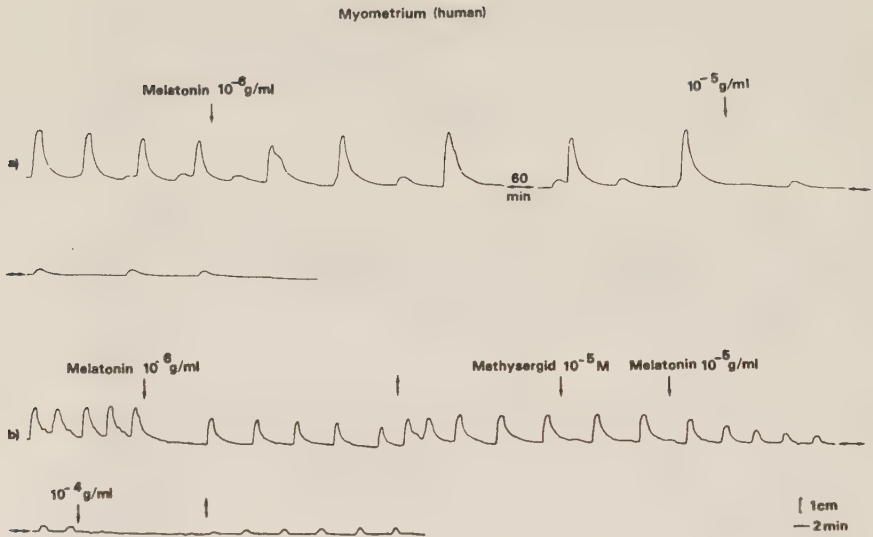


Abb. 19 Die Wirkung von Melatonin auf menschliche Myometriumpräparate; keine Hemmung durch Methysergid.

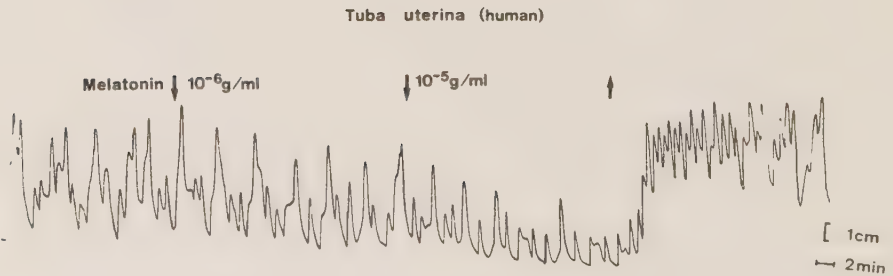


Abb. 20 Die Wirkung von Melatonin auf ein menschliches Präparat der Tuba uterina.

3.4. Peptidhormone: Angiotensin II, Bradykinin, Enkephaline.

Angiotensin II ist ein Peptidhormon und Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, das im Körper an der Regulation des Blutdrucks und des Extrazellulärvolumens beteiligt ist. Es entsteht mittels enzymatischer Spaltung aus Angiotensinogen durch Renin zu Angiotensin I und weitere Spaltung durch das sog. "Angiotensin Converting Enzyme".

Nach Gabe von Angiotensin II (10^{-6} g/ml) zu Myometriumpreparaten (n=6) trat sofort eine Kontraktion ein (6,4% der Präparatlänge), die aber innerhalb von fünf Minuten trotz weiterer Anwesenheit von Angiotensin II in der Nährlösung wieder zurück ging (Abb. 21). Auf die Spontanaktivität waren keine eindeutigen Auswirkungen erkennbar. Wurde vor der Zugabe von Angiotensin II der Nährlösung Saralasin (10^{-6} g/ml), ein Angiotensin II-Antagonist zugesetzt, kam es zu keiner Kontraktion des Myometriumpreparats. Nach dem Auswaschen löste Angiotensin II (10^{-6} g/ml) erneut eine Kontraktion aus, wobei im Vergleich zur ersten Reaktion eine geringere Verkürzung um 5% der Präparatlänge gemessen wurde.

Präparate der Tuba uterina (n=4) reagierten auf die Zugabe von Angiotensin II (10^{-6} g/ml) zur Nährlösung mit einer dauerhaften Verkürzung (6% der Präparatlänge), wobei die in Abb. 21 erkennbare Zweiphasigkeit der Kontraktion auffiel. Die Amplitude der Spontanaktivität war während der Dauerkontraktion vermindert. Nach dem Auswaschen kehrte das Präparat zur Ausgangslänge zurück und die Spontanaktivität trat erneut auf. Wurde vor der Zugabe von Angiotensin II der Nährlösung Saralasin (10^{-6} g/ml) zugesetzt, so kam es nur zu einer abgeschwächten Kontraktion von 2,8% der Präparatlänge. Nach dem Auswaschen führte Angiotensin II wieder zu einer Dauerkontraktion (5,4% der Präparatlänge).

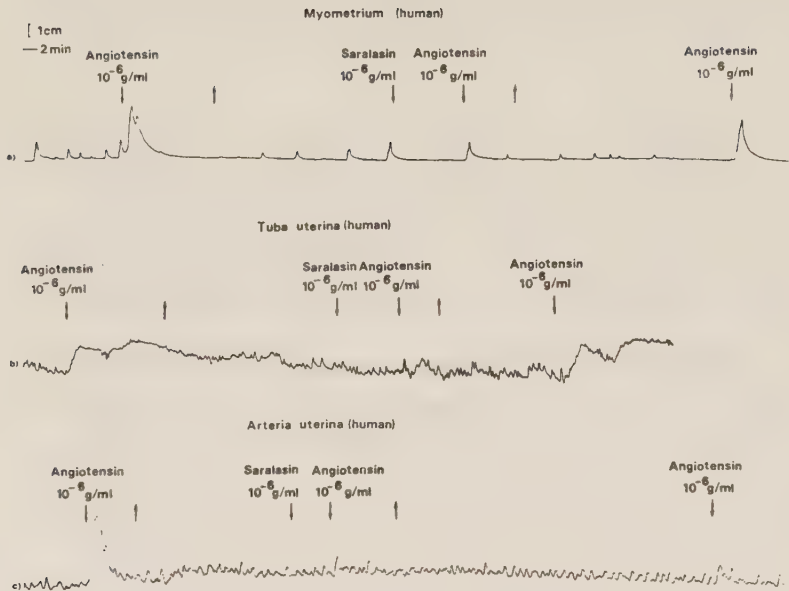


Abb. 21 Die Wirkung von Angiotensin II auf menschliche Präparate des Myometriums, der Tuba und Arteria uterina; der blockierende Effekt von Saralasin.

Angiotensin II führte auch bei den Präparaten der Arteria uterina ($n=8$) zu einer Kontraktion (Abb. 21). In der Konzentration von 10^{-6} g/ml betrug die Präparatverkürzung 8,5% der Ausgangslänge, sie dauerte aber trotz weiterer Anwesenheit von Angiotensin II in der Nährlösung nur etwa vier Minuten an. Die vorherige Gabe von Saralasin (10^{-6} g/ml) verhinderte eine erneute Kontraktionsauslösung durch Angiotensin II. Nach dem Auswaschen wurde nochmals Angiotensin II (10^{-6} g/ml) gegeben, doch diesmal kam es nur zu einer geringen Verkürzung von 1,9% der Präparatlänge. Diese Wirkungsabschwächung wird auch als Tachyphylaxie bezeichnet (Abb. 21).

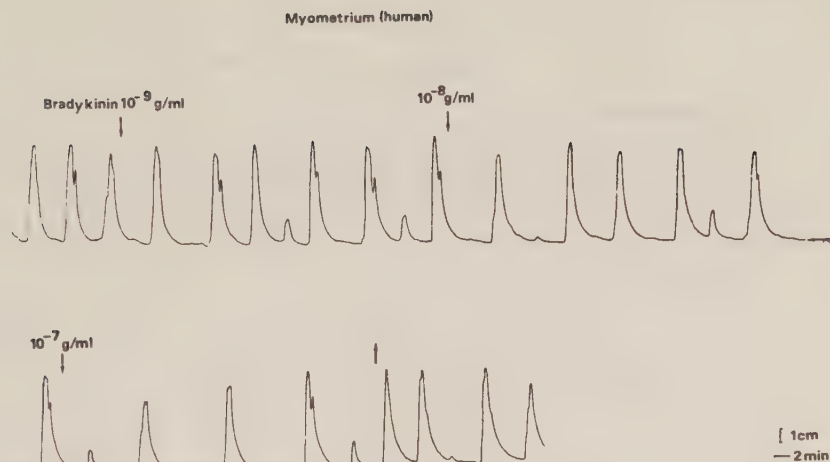


Abb. 22 Die Wirkung von Bradykinin auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Bradykinin, ein Polypeptid, ist ein Gewebshormon. An Myometriumpräparaten ($n=2$) zeigte es eine hemmende Wirkung auf die Frequenz der Spontanaktivität (Abb. 22). Die erste Wirkung war bereits bei einer Konzentration von 10^{-9} g/ml erkennbar. Nach Zugabe von 10^{-7} g/ml war die Frequenz im Vergleich zum Ausgangswert von 12/Stunde auf 6/Stunde abgesunken. Nach Auswaschen war die hemmende Wirkung reversibel.

Enkephaline gehören zur Gruppe der Endorphine, körpereigenen Proteinen mit opiatartigen Wirkungen. Es wurden in den folgenden Versuchen die Pentapeptide Methionin- und Leucin-Enkephalin verwendet.

Methionin-Enkephalin wurde in Konzentrationen ab 10^{-10} g/ml der Nährlösung zugesetzt. An Myometriumpräparaten ($n=4$) führte es zu einer Senkung der Frequenz der

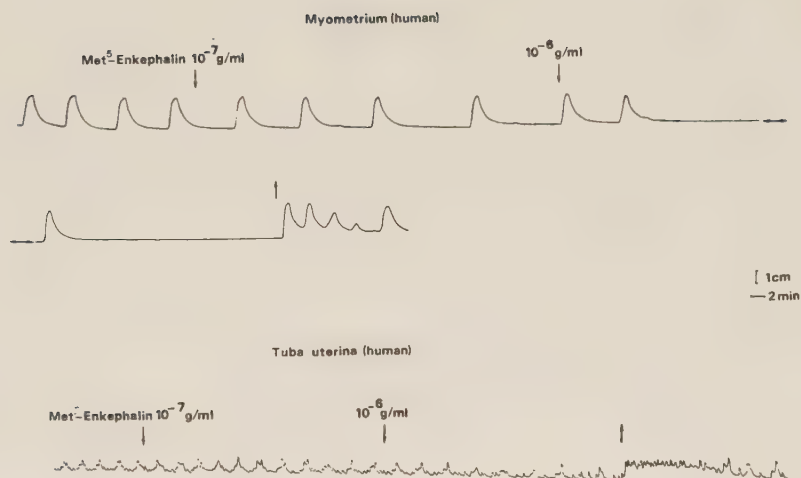


Abb. 23 Die Wirkung von Methionin-Enkephalin auf menschliche Präparate des Myometriums und der Tuba uterina.

Spontanaktivität. In Abb. 23 ist bei 10^{-7} g/ml eine Wirkung erkennbar; die frequenzsenkende Wirkung war besonders ausgeprägt, so daß es nach Konzentrationserhöhung auf 10^{-6} g/ml zum Sistieren der Spontanktivität kam. Diese Wirkung war nach Auswaschen reversibel.

Bei Präparaten der Tuba uterina ($n=6$) führte Methionin-Enkephalin (10^{-7} und 10^{-6} g/ml) zu einer Hemmung der Spontanaktivität. Die Frequenz sank von 22,5/Stunde auf 18/Stunde bei 10^{-7} g/ml, und bei erhöhter Konzentration weiter auf 15/Stunde. Zusätzlich konnte auch eine geringe Erschlaffung des Präparats beobachtet werden. Nach dem Auswaschen stieg die Frequenz wieder an, und es trat eine vorübergehende Präparatverkürzung ein (Abb. 23).

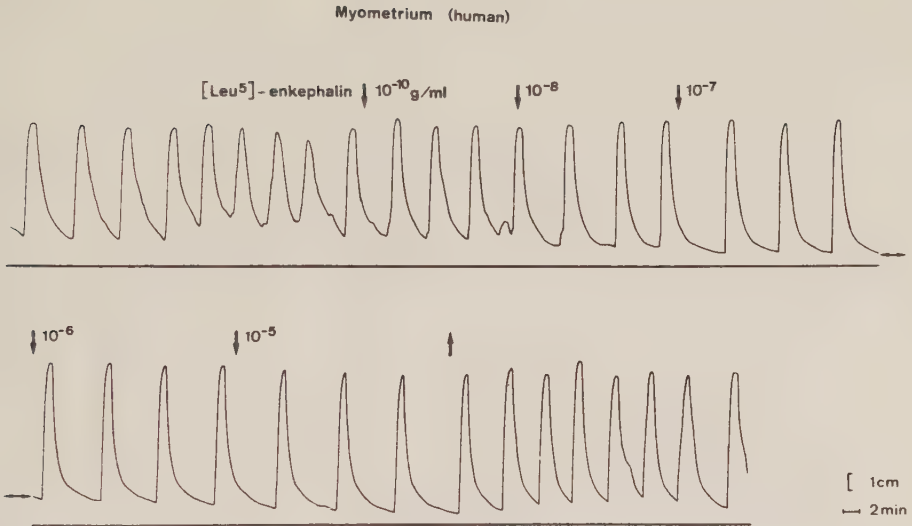


Abb. 24 Die Wirkung von Leucin-Enkephalin auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Leucin-Enkephalin zeigte an Myometriumpräparaten ($n=4$) eine erkennbare Senkung der Frequenz der Spontanaktivität; in Abb. 24 ist eine Wirkung ab der Konzentration 10^{-8} g/ml zu beobachten, und nach dem Auswaschen kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Spontanaktivitätsfrequenz. Im Versuch der Abb. 25 war bei 10^{-6} g/ml eine Verkürzung der Dauer der spontanen Kontraktionen aufgetreten. Auswaschen führte auch hier zu einer vorübergehenden Frequenzzunahme, die Kontraktionsdauer erreichte jedoch nicht mehr den Ausgangswert vom Versuchsbeginn.

Bei Präparaten der Tuba uterina ($n=6$) führte die Gabe von Leucin-Enkephalin bei einer Konzentration von 10^{-7} g/ml zu einer geringen Senkung der Spontanaktivitätsfrequenz von 12 auf 10,5/Stunde. Bei 10^{-6} g/ml war diese Wirkung stärker ausgeprägt und die Spontanaktivität erlosch nahezu völlig. Nach Auswaschen trat sie erneut auf (Abb. 25).

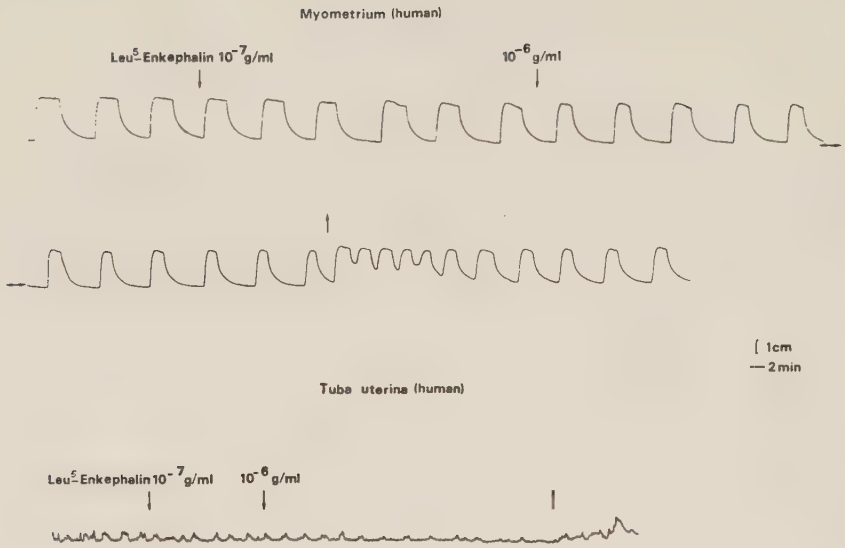


Abb. 25 Die Wirkung von Leucin-Enkephalin auf menschliche Präparate des Myometriums und der Tuba uterina.

3.5. Prostaglandine.

Es wurden in den folgenden Versuchen die Prostaglandine der E-Gruppe und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ verwendet.

Prostaglandin E_1 wurde an Myometriumpreparaten in steigenden Konzentrationen ab 10^{-12} g/ml untersucht (n=8). Bei 10^{-10} g/ml wurde die Frequenz der Spontanaktivität bereits stark verlangsamt, bei höheren Konzentrationen wurde sie völlig unterdrückt. Abb. 26 zeigt ein Präparat, das neben den größeren, niedrigfrequenten mechanischen Spontankontraktionen noch kleine, hochfrequente Kontraktionen zeigte. Während anfangs die Amplitude dieser Kontraktionen unter Prostaglandin E_1 -Konzentrationen bis 10^{-10} g/ml eher zuzunehmen schien, nahm sie ab 10^{-8} g/ml deutlich ab.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ hatte auf Myometriumpreparate (n=8) eine stimulierende Wirkung. Abb. 27 zeigt einen Versuch, in dem die Kontraktionsamplitude der Spontanaktivität durch eine Konzentration von 10^{-8} g/ml nahezu verdoppelt wurde. Erste Wirkungen zeigten sich aber schon bei 10^{-10} g/ml. Mit steigender Konzentration nahm die Frequenz der Spontanaktivität ab. In Abb. 28 ist ein Versuch wiedergegeben, in dem Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in der Konzentration von 10^{-8} g/ml zu einer anhaltenden Präparatverkürzung führte, wobei die Amplitude der Spontanaktivität in gleichem Maße abnahm, die Frequenz aber deutlich zunahm. Eine weitere Erhöhung der Konzentration auf 10^{-6} g/ml führte zu einer weiteren, anhaltenden Präparatverkürzung.

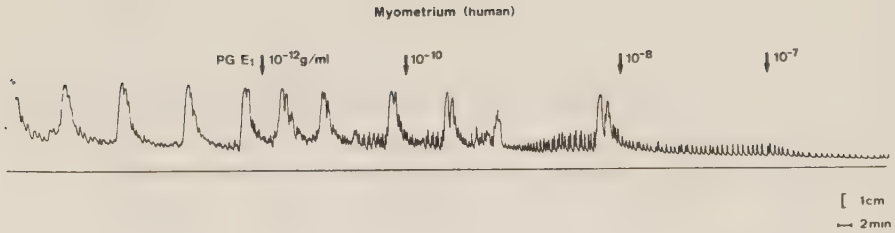


Abb. 26 Die Wirkung von Prostaglandin E₁ auf ein menschliches Myometriumpräparat.

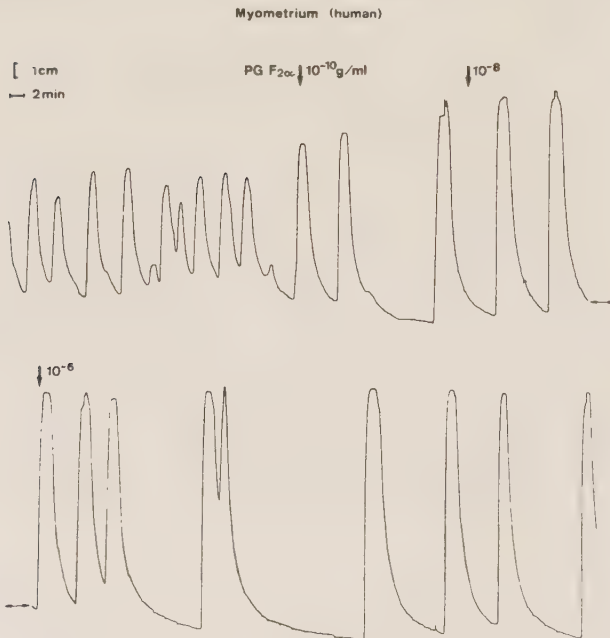


Abb. 27 Die Wirkung von Prostaglandin F_{2α} auf ein menschliches Myometriumpräparat.

Myometrium (human)

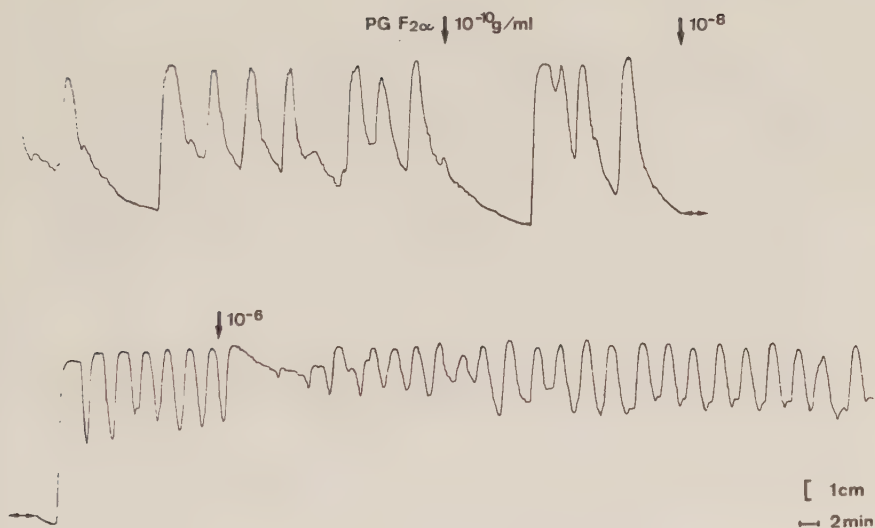


Abb. 28 Die Wirkung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ auf eine menschliches Myometriumpräparat.

4. Elektrische Stimulation der Myometrium- und Tuba uterina-Präparate.

Bei den durchgeführten Untersuchungen über die Reaktion von Präparaten des menschlichen Myometriums und der Tuba uterina wurde folgendermaßen vorgegangen. Zunächst wurde versucht, durch einen Rechteckreiz geringer Breite (0,3 msec) und niedriger Frequenz (10 Hz) bei einer Reizdauer von 3 sec einen Reizerfolg zu erzielen. Als Anfangsspannung wurden 6 Volt angelegt, die stufenweise bis zum Auftreten einer erkennbaren und reproduzierbaren Reaktion der Präparate gesteigert wurde, in einigen Fällen bis 100 V. War damit keine Reaktion auszulösen, wurde die Reizfrequenz auf 100 Hz gesteigert und erneut mit einer niedrigen Anfangsspannung beginnend stimuliert. In einigen Fällen wurde bei dieser Frequenz die Reizspannung bis 50 V gesteigert. War auch hierbei kein Reizerfolg erkennbar, wurde die Reizbreite auf 40 msec bei 10 Hz Reizfrequenz erhöht. Da hierbei durch die längere Reizbreite eine größere Belastung durch den Stromfluß auftrat, wurde die maximale Reizspannung auf 20 V begrenzt. Die erwähnten Reizparameter wurden aus Vorversuchsreihen und bereits veröffentlichten Versuchen unseres Labors übernommen.

Bei Myometriumpräparaten war in 8 von 12 Fällen eine elektrische Stimulation erfolgreich (67%). In der Regel waren hohe Reizspannungen erforderlich, wie z.B. 60 V in den Versuchen der Abb. 29. Es traten nach Reiz steil ansteigende Kontraktionen auf, die langsam wieder zur Ausgangslänge zurückkehrten. Einige Präparate, wie das in Abb. 29c dargestellte, zeigten aber auch Kontraktionen, die den spontan auftretenden mechanischen Kontraktionen des Myometriums ähnelten. Procain in steigenden Konzentrationen ab 10^{-7} Mol/L führte zu einer Abschwächung der Reizantwort. Nach Auswaschen des Procain nahm die Amplitude der elektrisch ausgelösten Kontraktionen wieder zu

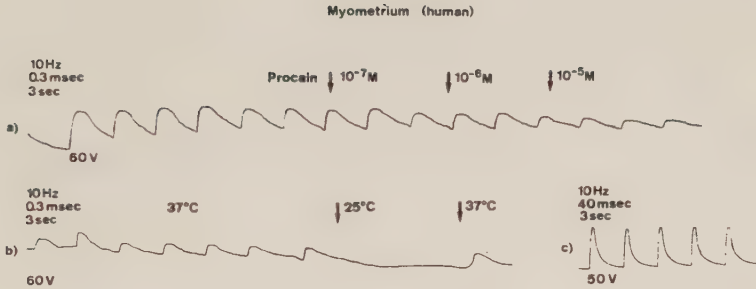


Abb. 29 Die mechanische Reaktion menschlicher Myometriumpräparate auf eine elektrische Stimulation; der Einfluß von Procain (a) und Temperatur (b) auf dieses Verhalten.

(in der Abbildung nicht mehr dargestellt).

Wurde während einer elektrischen Stimulation die Temperatur der Nährlösung von 37 auf 25 Grad Celsius verringert, so wurde die mechanische Reizantwort unterdrückt. Der Wechsel zurück zur Normaltemperatur der Nährlösung bewirkte ein erneutes Auftreten der Kontraktionen (Abb. 29b).

Tetrodotoxin ist eine als tierisches Gift vorkommende Substanz, die während der Nerven- und Muskelerregung den Einstrom von Natrium in die Zelle durch Blockade der spezifischen Membrankanäle hemmt. In einer Konzentration von 10^{-5} g/ml bewirkte es eine Hemmung der elektrisch induzierten Kontraktionen von Myometriumpräparaten (n=4; ohne Abbildung).

Es wurden für die elektrischen Stimulationsversuche 14 Präparate der Tuba uterina untersucht. Auf die verwendeten Stromimpulse reagierten 11 davon mit einer Kontraktion (78%). Die Präparate der Tuba uterina ließen sich

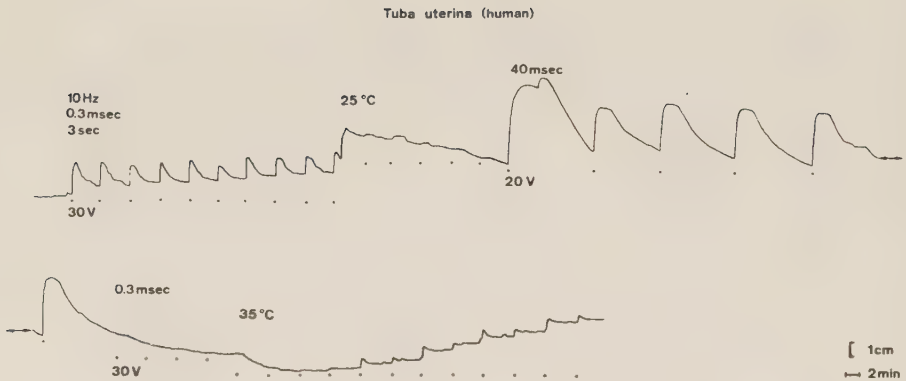


Abb. 30 Die mechanische Reaktion eines Präparates der menschlichen Tuba uterina und der Einfluß der Lösungstemperatur.

durch Reize von 0,3 msec Breite, 10 Hz Frequenz und einer Reizdauer von 3 sec stimulieren. Die erforderlichen Reizspannungen lagen zwischen 20 und 30 Volt. Es traten gleichmäßige Kontraktionen nach Reiz auf, die einen steilen Anstieg und etwas verzögerten Rückgang aufwiesen (Abb. 30).

Die Änderung der Temperatur der Nährlösung während des Versuchs von 37 auf 25 Grad Celsius führte zu einer vorübergehenden Präparatverkürzung, die Reizantwort war jedoch nicht mehr erkennbar. Wurde in dieser Situation die Reizbreite auf 40 msec erhöht, traten sofort wieder Kontraktionen auf, wobei sie eine höhere Amplitude und längere Dauer als die Kontraktionen nach 0,3 msec bei 37 Grad Celsius zeigten. Wurde die Reizbreite bei gleichbleibend erniedrigter Temperatur wieder auf 0,3 msec verkleinert,

war wiederum keine Reizantwort zu beobachten. Nach dem Wechsel von 25 zu 37 Grad Celsius Nährlösungstemperatur kam es zu einer langsamen, stetigen Verkürzung der Präparatlänge, mechanische Reaktionen auf die elektrische Stimulation waren rudimentär wieder erkennbar.

Adrenalin und auch Isoprenalin in Konzentrationen von 10^{-5} Mol/L führten zu einer Hemmung der elektrisch induzierten Kontraktionen bei der Tuba uterina.

5. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf Präparate des menschlichen Myometriums und von Genitalgefäßen.

5.1. Strahlenwirkung auf das menschliche Myometrium.

Mit der im Abschnitt METHODE beschriebenen Versuchsanordnung wurden die Glattmuskelpreparate mit einer Röntgenstrahlenquelle (Siemens Dermopan) bestrahlt. Bei einer gleichbleibenden Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) waren beim Myometrium Dosen ab 1 kR (10 Gy) bis 2 kR (20 Gy) wirksam (n=5). Es kam zu einer kurzdauernden (etwa 5 Minuten) Verkürzung der Präparatlänge.

Die Myometriumpräparate zeigen bei den gleichen Versuchsbedingungen häufig verschiedene Muster der spontanen mechanischen Aktivität. In Abb. 31 ist ein Präparat dargestellt, daß sehr langsame, ziemlich langdauernde regelmäßige tonische Kontraktionen aufweist. Die Bestrahlung bewirkte bei Dosen von 1-10 kR (10-100 Gy) dosisabhängig einen progressiven Anstieg des Basaltonus (n=2).

Im Versuch der Abb. 32 erschien die Spontanaktivität nach der Bestrahlung nicht beeinträchtigt. Eine Wiederholung der Bestrahlung mit 2 kR (20 Gy) innerhalb von 40 Minuten erzielte beim zweiten Mal keine eindeutige Wirkung mehr. Wurde das Präparat anschließend mit einer Nährlösung übertropft, die Theophyllin 10^{-4} Mol/L enthielt, so trat eine Erschlaffung ein und Verminderung der Kontraktionsamplituden der Spontanaktivität. Eine Bestrahlung mit 2 kR (20 Gy) unter diesen Bedingungen erzielte keine Wirkung. Nach Auswaschen des Theophyllin kam es zur Wiederherstellung der ursprünglichen Spontanaktivität und einer erneuten langsamen Präparatverkürzung.

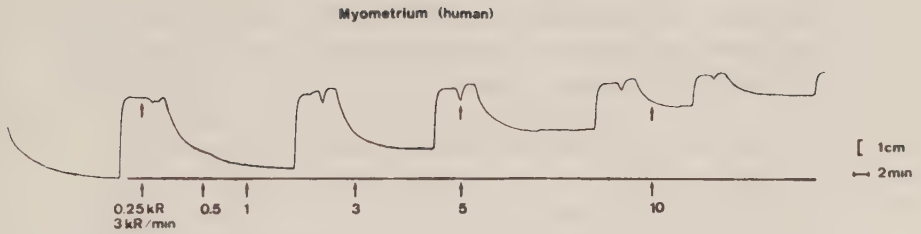


Abb. 31 Die Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats auf Röntgenstrahlen in steigender Dosis.

Effect of irradiation on uterine muscle (human)

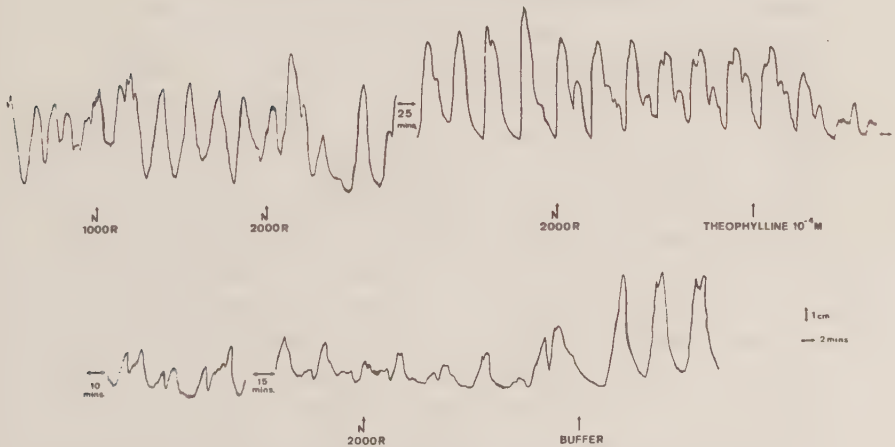


Abb. 32 Die Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats auf eine Röntgenbestrahlung und Theophyllin.

5.2. Die Strahlenwirkung auf menschliche Vasa uterina.

An Gefäßstreifen ($n=15$) wurden Bestrahlungen mit einer konstanten Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) durchgeführt, wobei in der Regel ab 250 R (2,5 Gy) erste Reaktionen der Präparate erkennbar wurden. In der Abb. 32 sind Versuche mit mehreren Gebärmuttergefäßen wiedergegeben. Eine histologische Aufarbeitung lag hier nicht vor, so daß keine sichere Unterscheidung zwischen Arterie und Vene möglich ist. Die Präparate a) und b) reagierten gleichartig mit einer Kontraktion auf 1 kR (10 Gy) etwa zwei bis drei Minuten nach Einsetzen der Bestrahlung. Nach etwa 15 Minuten war das kontrahierte Präparat wieder zur Ausgangslänge zurückgekehrt. Die nachfolgende Kontraktion

Effect of irradiation on uterine vessels (human)

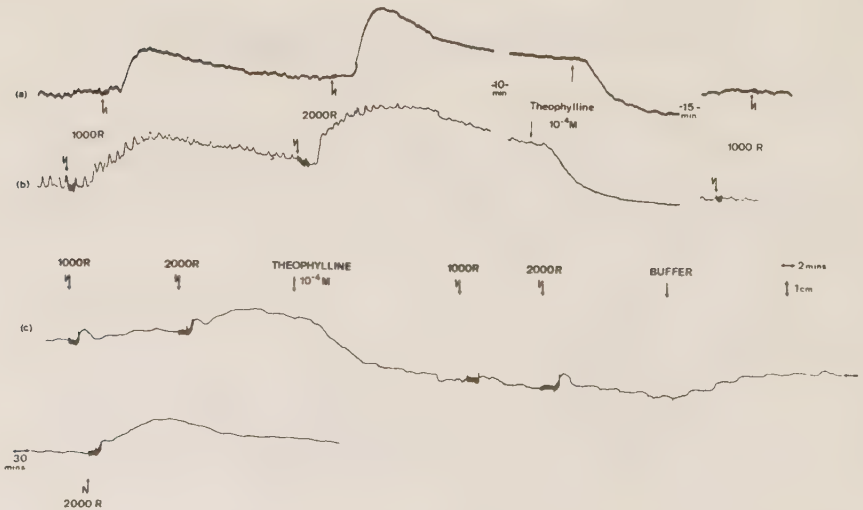


Abb. 33 Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf isolierte Präparate von menschlichen Gebärmuttergefäßen

auf 2 kR (20 Gy) führte zu einer stärkeren Kontraktion, die auch länger andauerte. Die Zugabe von Theophyllin 10^{-4} Mol/L zur Nährlösung führte zu einer Erschlaffung des kontrahierten Gefäßstreifens über die Ausgangslänge hinaus. Bei Anwesenheit von Theophyllin in der Nährlösung zeigte eine erneute Bestrahlung mit 1 kR (10 Gy) keine Wirkung. Bei Präparat c) der Abb. 33 wurde der Versuch weitergeführt und nach Auswaschen des Theophyllin wiederum bestrahlt. Es kam zu einer erneuten, den Erstreaktionen vergleichbaren Kontraktion.

5.3. Die Strahlenwirkung auf die menschliche Vena ovarica.

Es wurden auch Gefäßpräparate der Vena ovarica untersucht (n=5). Diese Präparate zeigten verschieden deutlich ausgeprägte spontane phasische Kontraktionen. Die Strahlenempfindlichkeit zeigte Schwankungen der Schwellendosis zwischen 250 R (2,5 Gy) und 1 kR (10 Gy). Die Abb. 34 gibt den Versuch mit zwei Präparaten der Vena ovarica wieder mit unterschiedlicher Spontanaktivität. Das Präparat a) wies deutliche phasische Kontraktionen auf. Nach einer Bestrahlung mit 100 R (1 Gy) bei einer Dosisleistung von 250 R/min kam es zu ersten Effekten auf die Spontanaktivität, ab einer Gesamtdosis von 0,5 kR (5 Gy) begann sich das Präparat anhaltend zu verkürzen, wobei gleichzeitig eine gesteigerte phasische Aktivität mit hohen Kontraktionsamplituden hinzutrat.

Das Präparat b) der Abb. 34 reagierte unter Bestrahlung mit einer höheren Dosisleistung von 3 kR/min bei einer Dosis von 100 R (1 Gy) mit einer kurzdauernden Kontraktion. Bei höheren Dosen kam es zu einer zusätzlichen Dauerverkürzung. Bei 500 R (5 Gy) und einer Gesamtdosis von 850 R (8,5 Gy) kam es zu einem steilen Kontraktionsanstieg. Eine erneute Bestrahlung mit der gleichen

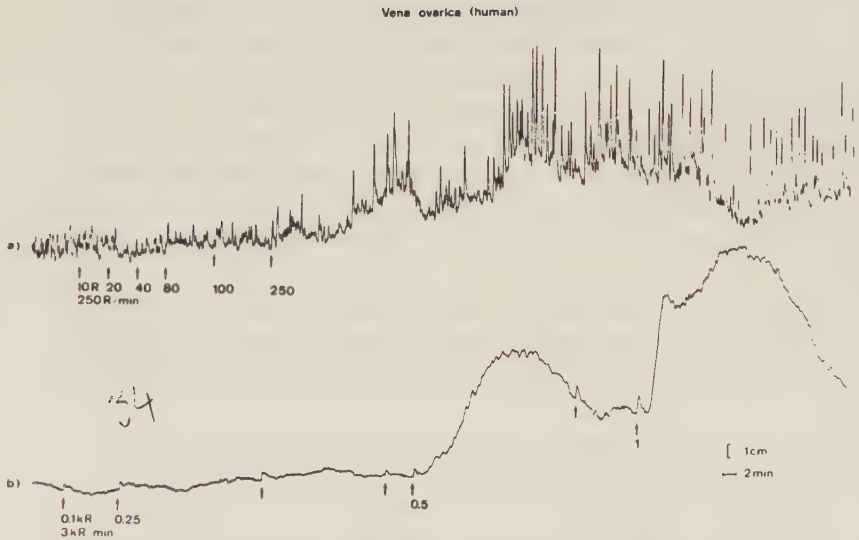


Abb. 34 Die Reaktion zweier Präparate der menschlichen Vena ovarica auf Röntgenbestrahlung mit unterschiedlichem Spontanaktivitätsmuster.

Dosis war ohne deutliche Wirkung, während bei Erhöhung der Dosis auf 1 kR (10 Gy) eine erneute steile Verkürzung eintrat. Bei der Reaktion auf die Bestrahlung ließ sich an diesem nur gering spontanaktiven Präparat deutlich eine kleine sofort auftretende Kontraktion nach Einschalten der Strahlenquelle von der folgenden, etwa zwei Minuten später auftretenden länger andauernden Präparateverkürzung unterscheiden.

Weniger strahlenempfindlich als die vorher beschriebenen Präparate war der Venenstreifen der Abb. 35a. Erst bei einer Dosis von 5 kR (50 Gy) kam es zu einer steilen Kontraktion, die über etwa eine halbe Stunde anhielt und

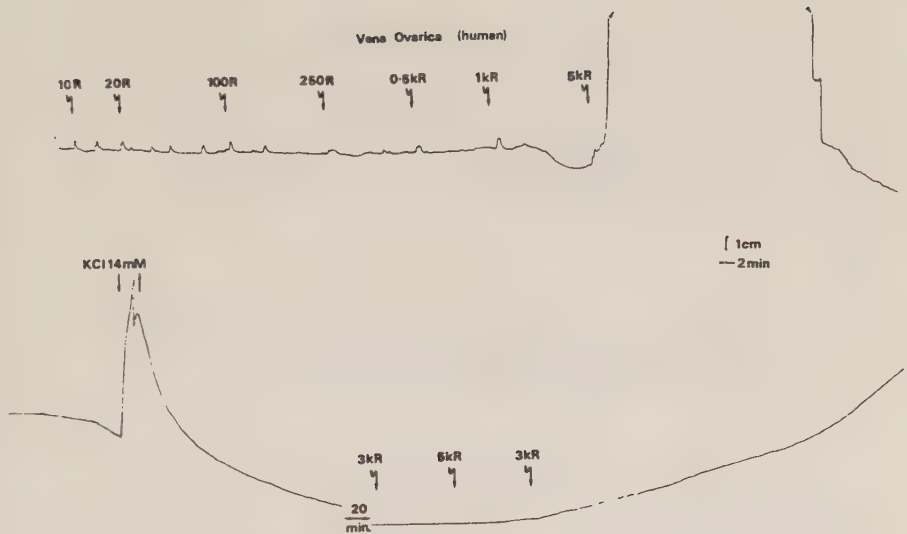


Abb. 35 Die Reaktion eines menschlichen Gefäßstreifens der Vena ovarica auf Röntgenstrahlen. Präparat a) am Tag der Entnahme verwendet; Präparat b) identisch mit a), erneuter Versuch nach 14 Stunden Lagerung bei +4 Grad Celsius.

völlig reversibel war. Das Präparat b) (Abb. 35) ist identisch mit Präparat a); es war nach der oben beschriebenen Versuchsdurchführung über Nacht im Kühlschrank (+4 Grad Celsius) aufbewahrt und nach 14 Stunden erneut in der Versuchsanordnung verwendet worden. Der einleitende Test mit einer erhöhten Kaliumchloridkonzentration für zwei Minuten zeigt, daß die Fähigkeit zur reversiblen Kontraktion noch intakt ist. Wurde erneut mit Dosen zwischen 3 und 5 kR (30 bzw. 50 Gy) bestrahlt, so kam es zu einer stark verzögerten Präparatverkürzung, die auch nach vierzig Minuten noch weiter zunahm. Im weiteren Versuchsablauf

(nicht mehr abgebildet) kam es noch während dieses Kontraktionsanstiegs durch einen Wechsel in frische Nährlösung zu einer Beendigung der weiteren Verkürzung. Eine erneute Bestrahlung (5 kR) führte zur Fortsetzung der Kontraktion. Die Zugabe von Theophyllin ab Konzentrationen von 10^{-5} Mol/L zeigte erst bei 10^{-3} Mol/L eine Wirkung: Es kam zu einem Übergang der Kontraktion in eine ebenso langsame Erschlaffung des Präparates.

5.4. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Wirkung von cAMP an menschlichen Myometriumpräparaten.

Eine Versuchssreihe wurde gemeinsam mit L.Schachinger, M.Ch.Michailov und H.Kümper (1981,1983) über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf die physiologische Aktivität von cAMP durchgeführt. Diese intrazellulär wirkende Substanz wurde gewählt, da sie von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Tonus der glatten Muskulatur ist. Erste Versuchsergebnisse hatten gezeigt, daß die Bestrahlungsreaktion von tierischen und menschlichen Glattmuskelpräparaten durch Zugabe von cyclischen Nukleotiden und Theophyllin aufgehoben werden konnte (MICHAILOV et al (45,58)) (Abb. 32). Es sollte nun durch Bestrahlung von cyclischen Nukleotiden geprüft werden, inwieweit die Strahlenreaktion der glatten Muskulatur über Beeinflussung des cAMP wirkt. Über erste Ergebnisse wurde bereits berichtet (SRIVASTAVA, SCHACHINGER, KÜMPER, MICHAILOV 1981 (83); SCHACHINGER, SRIVASTAVA, (MICHAILOV, KÜMPER), SCHIPPEL, KLÖTER 1983 (77)).

Das Derivat dibutyryl-cAMP (dib-cAMP) wurde verwendet, da wohl auf Grund einer besseren Permeation der Muskelzellmembran als bei der unkonjugierten Substanz deutlichere Reaktionen der Glattmuskelpräparate beobachtet worden waren. Wurde dib-cAMP in Konzentrationen von

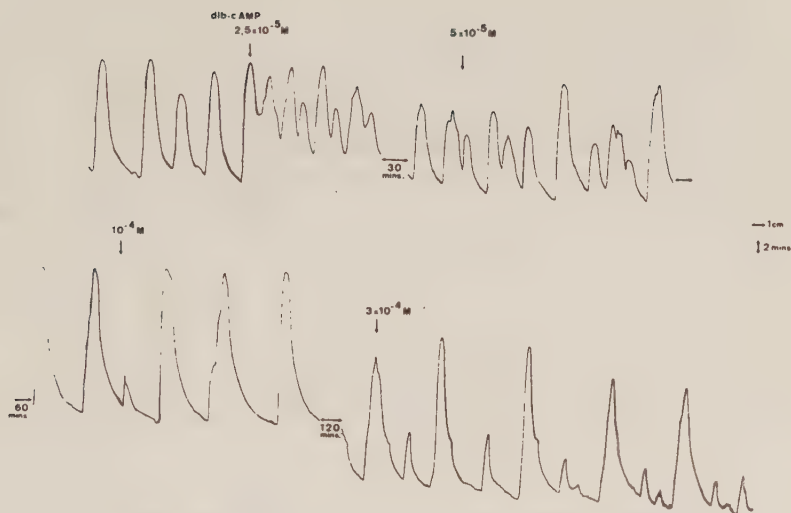


Abb. 36 Die Wirkung von dib-cAMP auf Tonus und Frequenz der mechanischen Aktivität eines menschlichen Myometriumpräparates.

10^{-5} Mol/L bis 10^{-3} Mol/L zu einem menschlichen Myometriumpräparat zugegeben, kam es meist zu einer deutlichen Erschlaffung und/oder zu einer Verminderung der Frequenz der mechanischen Spontanaktivität (Abb. 36 u. 37).

Dann wurde eine physiologische Nährlösung mit dib-cAMP mittels einer Kobalt60-Quelle bei einer Dosisleistung von 114 Gy/min bestrahlt. Die Strahlendosis wurde der jeweiligen Konzentration von dib-cAMP in der physiologischen Nährlösung angepaßt, wobei bei 5×10^{-5} Mol/L eine Dosis von 500 Gy erreicht wurde. Kontrolllösungen für die Versuche wurden durch Bestrahlung von physiologischer Nährlösung mit entsprechenden Dosen und anschließenden Zusatz von unbestrahltem dib-cAMP hergestellt.

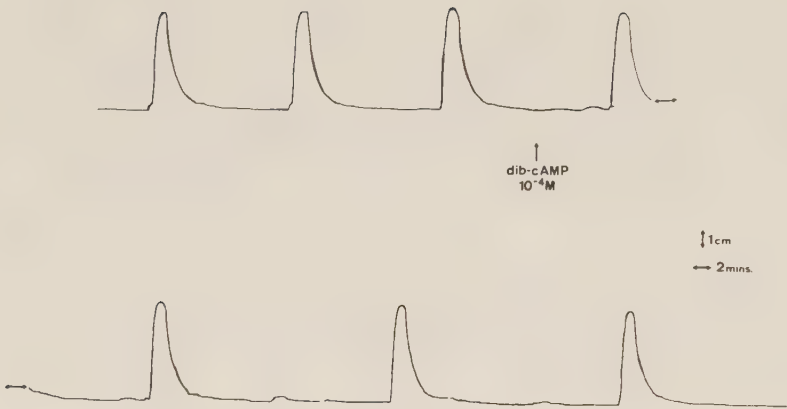


Abb. 37 Verminderung der Kontraktionsfrequenz der Spontanaktivität eines menschlichen Myometriumpräparats durch dib-cAMP.

Für die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden 38 Myometriumpräparate von zehn verschiedenen Patientinnen verwendet. Ein typisches Versuchsbeispiel ist in Abb. 38 wiedergegeben. Im Kontrollversuch mit unbestrahltem dib-cAMP kam es bei steigenden Konzentrationen zu einer deutlichen Abnahme der Spontanaktivitätsfrequenz. Das 'Test'-Präparat wurde zunächst mit bestrahltem dib-cAMP in einer Konzentration von 5×10^{-5} Mol/L behandelt. Es kam nach einer vorübergehenden Kontraktion zu einer leichten Senkung der Frequenz der mechanischen Aktivität. Dann wurde unbestrahltes dib-cAMP zugesetzt, so daß eine Gesamtkonzentration von 10^{-4} Mol/L dib-cAMP in der Nährlösung vorlagen. Der Vergleich zwischen 'Test' und 'Kontrolle' zeigte in allen durchgeführten Vergleichen eine Abschwächung der Reaktion der Myometriumpräparate auf äquimolare dib-

cAMP. Eine graphische Darstellung eines solchen Vergleichs ist in Abb. 39 wiedergegeben, wobei die Myometriumpräparat vor dem eigentlichen Versuchsbeginn durch Zugabe von Vaso-pressin zu einer ausgeprägteren Spontanaktivität angeregt worden waren.

In weiteren Analysen dieser Versuchsergebnisse zeigte sich und unbestrahltem dib-cAMP vorwiegend zu einer einfachen kompetitiven Besetzung von postulierten Rezeptoren kommt (SCHACHINGER et al (77)).

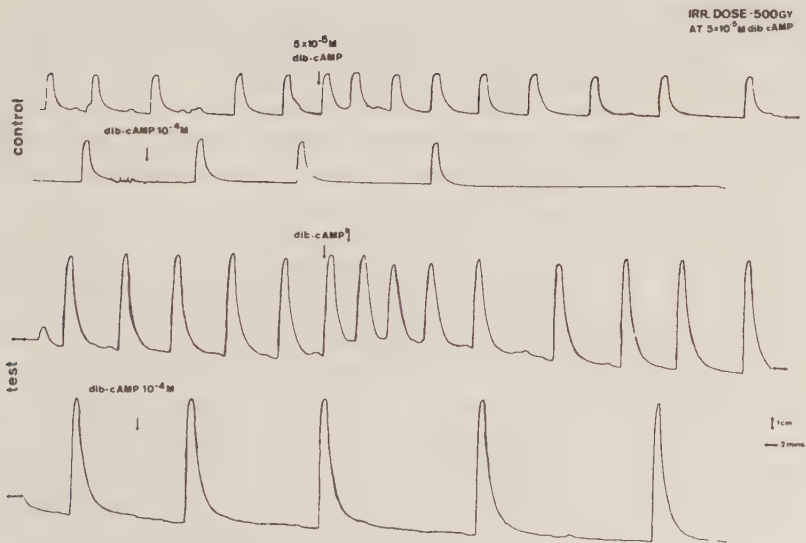


Abb. 38 Die Wirkung von bestrahltem dib-cAMP auf die Reaktion eines menschlichen Myometriumpräparats gegenüber unbestrahltem dib-cAMP.

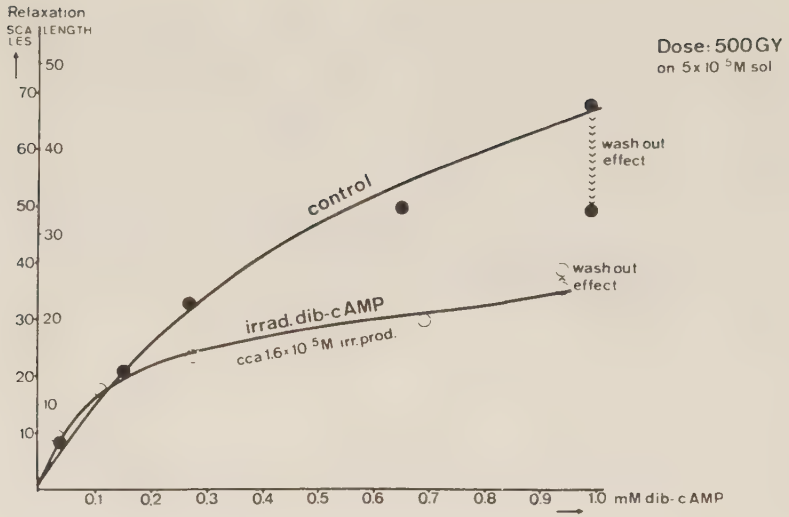


Abb. 39 Graphische Darstellung der Wirkung von bestrahltem dib-cAMP auf menschliche Myometriumpräparate.

IV. DISKUSSION.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden isolierte Präparate der glatten Muskulatur von menschlichem Myometrium, der Tuba uterina und von Genitalgefäßen verwendet. Diese Organe sind als wichtige funktionelle Bestandteile des weiblichen Genitaltrakts unter der hormonellen Steuerung des autonomen Nervensystems und des Endokriniums. Durch Aktivierung oder Hemmung der Spontanaktivität der glatten Muskulatur wird der Transport der Eizelle vom Ovar zur Gebärmutter mit der in der Tuba uterina stattfindenden Befruchtung beeinflußt (COUTINHO et al (11); TALO (88)). Die Gebärmutter wird in gleicher Weise während der Schwangerschaft ruhiggestellt und während der Geburtsphase durch freigesetzte Hormone (z.B. Oxytozin) zu Kontraktionen angeregt. Der molekulare Wirkungsort dieser hormonellen Steuerung liegt möglicherweise in der Änderung der Zahl und Verteilung verschiedener, u.a. adrenerger Rezeptoren der Myometriumzellen (STANDER u. BARDEN (84)). Nicht zu vernachlässigen in diesem funktionellen Zusammenwirken der Genitalorgane sind die versorgenden Blutgefäße. Durch die Steuerung der Durchblutung wird eine bedarfsgerechte Versorgung des Genitaltrakts und in der Schwangerschaft zusätzlich auch des Foetus gewährleistet (RESNIK (72); MI-CHAILOV et al (50,55,57); MEISSNER (41)).

Störungen dieses funktionellen Zusammenspiels können zu den zahlreichen geburtshilflichen und gynäkologischen Komplikationen führen, wie z.B. Früh- und Fehlgeburten, Bauchhöhlenschwangerschaften, Infertilität und Dysmenorrhoe. Es existieren zur Erforschung der zu Grunde liegenden Mechanismen zahlreiche in vivo Methoden, deren Nachteil jedoch in der oft nicht differenzierbaren Vielfalt der Einflußfaktoren auf die untersuchten Organe liegt. Durch die Verwendung isolierter glatter Muskelpräparate aus dem Genitaltrakt lassen sich diese Einflüsse weitgehend ausschließen bzw. kontrolliert simulieren. Deshalb

ist dieses Untersuchungsmodell bereits seit mehreren Jahren fester Bestandteil der experimentellen Gynäkologie und Geburtshilfe, vorzugsweise zur Klärung pharmakophysiologischer oder toxikologischer Fragestellungen. Aus den daraus gewonnenen Erkenntnissen lassen sich komplexere Versuchsmodelle und letztlich die physiologischen und pathophysiologischen Abläufe im Körper besser verstehen.

Im Unterschied zu zahlreichen anderen Organsystemen ist man bei der Untersuchung des weiblichen Genitaltrakts gezwungen, tierische Versuchsmodelle soweit als möglich durch menschliche zu ersetzen. Die speziesspezifischen Unterschiede in der Fortpflanzung zwischen den verschiedenen Tierarten untereinander und dem Menschen hinsichtlich der Zahl der befruchteten Eizellen, der Schwangerschaftsdauer und der Zyklen der Empfängnisbereitschaft sind zu gravierend als daß eine Übertragbarkeit tierischer Versuchsergebnisse auf den Menschen uneingeschränkt möglich wäre.

Durch die hormonelle Umstellung während der Geschlechtsreife und in der Menopause sowie während des monatlichen Zyklus wird auch die Aktivität der Organe des Genitaltrakts beeinflußt. Somit müssen die Ergebnisse von isolierten Präparaten im Hinblick auf Zyklus- und Lebensphase der Patienten zum Zeitpunkt der Organentnahme interpretiert werden. In den vorliegenden Versuchen befanden sich die Patientinnen meist in der Prämenopause. Eine genaue Aufschlüsselung der Resultate war jedoch nicht angestrebt worden, da sich die durchgeführten Experimente mit grundlegenden Reaktionsmustern der isolierten Glattmuskelpreparate befassen sollten und weitere Differenzierungen hinsichtlich Zyklus- und Lebensphase künftigen Experimenten vorbehalten bleibt.

Isolierte Präparate des menschlichen Myometriums zeichnen sich durch rhythmisch auftretende, spontane Kontraktionen aus, die eine Frequenz von 5-10/Stunde aufweisen (MOSLER u. CZEKANOWSKI (60)). Diese Spontanaktivität wurde als "tonisch" bezeichnet, wenn sie dieses Frequenz-

verhalten und eine Kontraktionsdauer von mehr als einer Minute zeigte. In manchen Versuchen waren zusätzliche sog. "phasische" Kontraktionen aufgetreten, die meist kleinere Amplituden, eine höhere Frequenz (30-60/Stunde) und eine Kontraktionsdauer von weniger als einer Minute aufwiesen. Die phasische Aktivität wurde nahezu regelmäßig bei den Präparaten der Tuba uterina und in den meisten Fällen auch bei der Arteria uterina beobachtet. Bei der Tuba uterina fielen Unterschiede im Aktivitätsmuster zwischen den Präparaten vom ampullären und isthmischen Abschnitt auf. Die glatte Muskulatur der Pars ampullaris zeigte größere Amplituden der Spontankontraktionen als der Isthmus, wie dies auch andere Untersucher beobachtet haben (LINDBLOM et al (37); GIMENO et al (24)). Vermutlich steht die Spontanaktivität der verschiedenen Tubenabschnitte unter hormoneller Kontrolle (PARKER et al (68)). HELM u. Mit. (29) sahen allerdings in ihren Experimenten keine Unterschiede im Aktivitätsmuster zwischen Ampulle und Isthmus.

Die Versuchsbedingungen für isolierte Präparate der glatten Muskulatur von Myometrium, Tuba uterina und Genitalgefäßen beeinflussen wesentlich die erzielten Resultate. Systematische Untersuchungen über diese Rahmenbedingungen sind in der Literatur nicht zu finden, statt dessen variieren die Zusammensetzungen der verwendeten physiologischen Lösungen und auch die Vorbelastungen der Präparate in den Veröffentlichungen je nach Labor und Arbeitsgruppe oft beträchtlich.

An menschlichen Genitalgefäßen liegen grundlegende Untersuchungen über die Einflüsse der Entnahme- und Versuchsbedingungen vor (MEISSNER (41)). Menschliche Myometrium- und Tuba uterina-Präparate zeigten sich im Gegensatz zu den Gefäßen unempfindlicher für die Transportbedingungen. Die Verwendung verschiedener Nährlösungen (Krebs-Ringer, Krebs-Henseleit-Lösung, McEwen-Lösung) hatte auf die Spontanaktivität der Myometriumpräparate und der Tuba uterina keine deutliche Auswirkungen, während

Gefäße nur in Krebs-Ringer und Krebs-Henseleit-Lösungen spontanaktiv waren und typische Reaktionen auf Hormonzugaben zeigten. Um alle drei Organpräparate unter gleichen Versuchsbedingungen untersuchen zu können, war für die vorliegenden Versuche Krebs-Ringer als Nährlösung verwendet worden.

Schwankungen des pH-Werts der Nährlösung um den physiologischen Wert von 7,4, wie sie während langdauernder Versuchsreihen auftreten, können die isolierten Präparate der glatten Muskulatur beeinträchtigen. Vor allem pH-Erniedrigungen stören die Rhythmik der Spontankontraktionen.

Änderungen in der Zusammensetzung der Elektrolytkonzentration in der Nährlösung interferieren zumeist mit den molekularen Mechanismen der Kontraktionsauslösung. Die Spontanaktivität des menschlichen Myometriums wurde durch Natriumchloridmangel der Nährlösung unterdrückt. Erhöhte Natriumchloridkonzentrationen schienen keine eigenständigen Wirkungen auf das Präparat zu haben, sondern vielmehr, durch die erhöhte Osmolarität bedingt, die Spontanaktivität zu hemmen. Die Präparate der Tuba uterina zeigten eine gleichartige Reaktion auf Natriumchloridmangel, wobei neben der Spontanaktivität auch der Tonus deutlich abnahm. Erhöhte Konzentrationen bewirkten ebenfalls infolge der erhöhten Osmolarität eine Tonusabnahme. Die Präparate des Myometriums und der Tuba uterina unterschieden sich in ihrer Reaktion gegenüber dem Natriummangel von menschlichen Genitalgefäßpräparaten (MEISSNER (41)) und anderen Gefäßen (SITRIN u. BOHR (81); A.P. SOMLYO et al (82)), die eine Tonuserhöhung entwickeln.

Die Veränderung der Kalziumkonzentrationen in der Nährlösung wirkt sich auf die Verfügbarkeit des für die Muskelkontraktion erforderlichen intrazellulären Kalziums aus (HURWITZ et al (31)). Bei allen bekannten Präparaten der glatten Muskulatur und auch beim menschlichen Myometrium und der Tuba uterina führt eine Kalzium freie bzw.

arme Nährlösung zu einem Sistieren der Spontanaktivität. Die Gefäßpräparate der Arteria uterina zeigten zusätzlich einen Rückgang des Tonus. Diese experimentell nachweisbaren Effekte des Kalziumentzugs finden großes Interesse bei der Entwicklung tokolytischer Pharmaka. FLECKENSTEIN u. Mit. (21) und zahlreiche spätere Autoren haben entsprechende Untersuchungen mit sog. Kalziumantagonisten durchgeführt: u.a. mit Nifedipin (FORMAN et al (22)) und Tero-diline (ØSTERGAARD et al (67)). Erhöhte Kalziumkonzentrationen steigerten die Spontanaktivität von Myometrium, Tuba uterina und Arteria uterina, wobei bei den Gefäßen zusätzliche Tonuserhöhungen auftraten.

Die Differenz zwischen extra- und intrazellulärer Kaliumkonzentration hat einen wesentlichen Anteil an der Höhe des Membranpotentials der Zelle. Deshalb führt eine Erhöhung der Kaliumkonzentration in der Nährlösung zu einer Depolarisation mit nachfolgender Kontraktion (SCHMIDT u. THEWS (80)). Wie alle isolierten Gefäßpräparate kontrahiert sich auch die Arteria uterina ab einer "Schwellenkonzentration" an Kaliumchlorid in der Nährlösung, und zeigt dann bei weiterer Erhöhung eine dosisabhängige Tonuszunahme. Die Spontanaktivität menschlicher Myometriumpräparate nahm bei stark erhöhten Kaliumkonzentrationen zu und verschwand schließlich zu Gunsten einer Tonuserhöhung. Die Tuba uterina reagierte ähnlich, wobei die erforderliche Kaliumchloridkonzentration niedriger lag. Ob dies Hinweise auf unterschiedliche Membranpotentiale sind, können elektrophysiologische Experimente klären. Erniedrigte Kaliumchloridkonzentrationen hemmten die Spontanaktivität von Myometrium und Tuba uterina, während die phasische Aktivität der Gefäßstreifen der Arteria uterina nur eine Verminderung der Amplituden aufwies. Dieses unterschiedliche Verhalten kann ein Hinweis auf eine unterschiedliche Bedeutung elektrophysiologischer Vorgänge für die Erzeugung der Spontanaktivität sein. Die Experimente mit Veränderungen der Elektrolytzusammensetzung der Nährlösung können neben der Untersuchung der

Mechanismen der mechanischen Kontraktionen auch noch weitere physiologische Bedeutungen bekommen. Eine Analyse der Zusammensetzung der Flüssigkeiten im Lumen der Tuba uterina hatte ergeben, daß hier wesentlich höhere Kalium- und Chlorkonzentrationen und niedrigere Kalziumkonzentrationen vorliegen als im menschlichen Serum (BORLAND et al (4)). Somit könnten in vivo wesentlich andere Bedingungen vorliegen, als sie in den in vitro Versuchen üblicherweise angenommen werden. Die Auswirkung der Konzentrationsunterschiede zwischen Serum und intraluminaler Flüssigkeit auf die interstitielle Flüssigkeit, die letztlich die Muskelzelle umgibt, sind hierbei von besonderem Interesse und bedürfen der weiteren Klärung.

Hormonelle Wirkungen an isolierten Präparaten des menschlichen Myometriums und der Tuba uterina sind bereits in zahlreichen Untersuchungen behandelt worden. Auch Ergebnisse von isolierten Genitalgefäßpräparaten liegen vor (GOUGH u. DYER (15,25); VAN NIMWEGEN u. DYER (66); CLARK et al (10); MOSLER u. CZEKANOWSKI (60)). Das Interesse konzentriert sich vor allem auf die Katecholamine, nachdem Anfang der 60er Jahre die wehenhemmende Wirkung der beta-Sympathomimetika erkannt worden war und an isolierten Präparaten des Myometriums weiter untersucht wurde (MOSLER u. SCHWAB (61); HAUSCHILD et al (27)).

Adrenalin, das Genitalgefäßstreifen kontrahierte, und Isoprenalin zeigten am Myometrium eine geringgradige Hemmung der Spontanaktivität und schien die Tuba uterina nicht zu beeinflussen. Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Wirkung von Noradrenalin auf die Tuba uterina, das zu einer Tonus- und Spontanaktivitätssteigerung führt, wird eine alpha-adrenerge Innervation vermutet (LINDBLOM et al (38); HELM et al (29)). Während Noradrenalin über alpha-adrenerge Rezeptoren Myometriumstreifen kontrahieren kann (PINTO et al (70)), wirken die beta-Rezeptoren stimulierenden Substanzen hemmend auf die Kontraktilität (LOSSIUS u. NESHEIM (40); SCHEID et al (78)).

Weiterentwickelte, spezifischer wirkende Pharmaka, sog. beta2-Sympathomimetika sind nicht nur in vitro wirksam, sondern sind in der Geburtshilfe als Tokolytika unverzichtbar geworden (ANDERSON et al (1)).

Die Transmittersubstanz des parasympathischen Nervensystems Acetylcholin führt an Genitalgefäßstreifen und Myometrium zu einer Tonuszunahme, während die Tuba uterina mit einer Erschlaffung und Hemmung der Spontanaktivität reagierte.

Die Unterschiede in der Reaktion von Myometrium, Tuba uterina und Genitalgefäßen auf das sympathische (Katecholamine) und parasympathische (Acetylcholin) autonome Nervensystem sind möglicherweise wesentlich für die nervale Steuerung der Funktion des Genitaltrakts.

Weitere Unterschiede in der hormonellen Ansprechbarkeit von Myometrium und Tuba uterina bestanden gegenüber Histamin. Die Präparate der Tuba uterina zeigten eine Tonuszunahme und Erhöhung der Spontanaktivitätsfrequenz, wobei die Pars ampullaris deutlichere Reaktionen als der isthmische Abschnitt aufwies. Dagegen war an den Myometriumpreparaten keine deutliche Wirkung zu erkennen. Statt dessen bewirkte Mepyramin, ein Histaminrezeptorantagonist, das als Medikament Neo-Brydal(R) im Handel ist, eine deutliche, reversible Hemmung der Spontanaktivität des Myometriums.

Gleichartige Reaktionen der Präparate von Myometrium, Tuba uterina und Arteria uterina wurden gegenüber Serotonin und Angiotensin II beobachtet. Es traten jeweils deutliche Kontraktionen der Präparate auf. Der entsprechende spezifische, pharmakologische Antagonist Methysergid bzw. Saralasin blockierte die kontrahierende Wirkung. Die bei Angiotensin II bekannte Tachyphylaxie (BOHR (2)) war bei der Arteria uterina stark ausgeprägt, bei Tuba uterina jedoch nicht erkennbar. Inwieweit das Angiotensin II die Steuerung der Aktivität der glatten Muskulatur im Genitaltrakt beeinflußt, ist noch weitgehend unbekannt, zumal im Myometrium Angiotensin II-Rezeptoren nachgewiesen worden

sind (PEACH (69); DEVYNCK u. MEYER (12)). Bisher ist die Angiotensin II-Wirkung an Genitalgefäßen des Menschen (GOUGH u. DYER (15,25)) und an Rattenmyometrium (FREER (23); MIRONNEAU et al (59)) untersucht. An beiden Präparaten führte es, wie auch in den vorliegenden Untersuchungen, zu Kontraktionen.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Hormonen liegen zahlreiche Untersuchungen über die Wirkungen der Prostaglandine an menschlichem Myometrium (BYGDEMAN (7,8); ELIASSON (18); HAMBERG (26); SANDBERG et al (74,75,76)) und Tuba uterina (ELDER et al (16); FERNANDEZ-VASTIK et al (20); CASCHETTO et al (9)) vor. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ stimuliert sowohl Myometrium als auch Tuba uterina, während die Prostaglandine der E-Gruppe hemmend auf die Spontanaktivität wirken. Die Stellung der Prostaglandine im weiblichen Genitaltrakt ist trotz der zahlreichen Untersuchungen noch ungeklärt. Eine Beteiligung an der Erzeugung der Spontanaktivität, wie beim Rattenuterus nachgewiesen (VANE u. WILLIAMS (91)), scheint in der menschlichen Tuba uterina nicht vorzuliegen (ELDER et al (16)). Ob Prostaglandine an der neuromuskulären Übertragung mitwirken, wie dies für den männlichen Genitaltrakt vermutet wird (VON EULER u. HEDQUIST (19,28); MICHAILOV et al (46,53,54)), steht zur Diskussion. Weitere interessante Aspekte ergeben sich durch Befunde, daß die in der Samenflüssigkeit des Mannes enthaltenen Prostaglandine die Uterusmotilität beeinflussen können (SAMUELSSON (73)).

Neben den bisher besprochenen Hormonen waren in den vorliegenden Untersuchungen auch Substanzen verwendet worden, für die eine Bedeutung für die Funktion des weiblichen Genitaltrakts nicht bekannt ist. Melatonin, ein in der Epiphyse gebildetes Hormon mit noch weitgehend unbekannter physiologischer Wirkung, ist chemisch dem Serotonin verwandt. Im Gegensatz zu diesem hemmte es die Frequenz der Spontanaktivität und bei höheren Konzentrationen auch die Kontraktionsamplitude. In gleicher Weise hemmend

war die Wirkung auf Präparate der Tuba uterina. Die beobachteten Reaktionen waren reversibel. Inwieweit diese Ergebnisse Hinweise auf eine physiologische Bedeutung von Melatonin für die Steuerung der Kontraktilität des Myometriums und der Tuba uterina geben, müssen weitergehende Untersuchungen zeigen.

Die Endorphine sind aus der Hypophyse isoliert worden und stellen eine Substanzgruppe dar, die als Neurohormone opiatartige Wirkungen zeigen und sog. Opiatrezeptoren besetzen (LI (36); KOSTERLITZ (32)). Damit spielen sie eine wichtige Rolle bei der Schmerzwahrnehmung. An menschlichen Myometriumpräparaten zeigte Methionin-Enkephalin eine deutliche Hemmung der Spontanaktivität, die bei der Tuba uterina schwächer ausgeprägt war. Leucin-Enkephalin war am Präparat der menschlichen Tuba uterina wirksamer als am Myometrium. Es senkte sowohl die Frequenz als auch die Amplitude der Spontanaktivität der Tuba uterina, während beim Myometrium nur die Frequenz geringgradig gesenkt wurde. Möglicherweise können die Enkephaline im Rahmen ihrer Beteiligung an der Schmerzwahrnehmung auch andere Organe beeinflussen, darunter z.B. den weiblichen Genitaltrakt. Ob dies während des Geburtsaktes von Bedeutung ist, stellt eine interessante Frage dar.

Neben der Untersuchung hormoneller Wirkungen wurden Versuche mit elektrischer Stimulation durchgeführt, um Nervenreize zu simulieren (ELMER et al (17)). Versuche an menschlichen Genitalgefäßen liegen bereits vor (MEISSNER (41); MICHAILOV (43,50,55,57)). Durch Variation der Pulsdauer des Reizes kann zwischen neurogener (0,3 msec) und myogener (40 msec) Stimulation gewählt werden, d.h. entweder werden im Präparat vorhandene Nervenfasern oder direkt die glatten Muskelzellen gereizt (SWEDIN (87)). Menschliches Myometrium (NAKANISHI et al (62)) läßt sich ebenso wie menschlicher Detrusor vesicae und Vas deferens (MICHAILOV et al (46,49,53)) transmural stimulieren. Es traten Kontraktionen sowohl nach neurogener als auch nach

myogener Stimulation auf. Procain oder die Senkung der Temperatur der Nährlösung auf +25 Grad Celsius hemmten die mechanische Reizantwort. Desgleichen wurde die Reaktion der Tuba uterina auf die neurogene Stimulation unterdrückt. Die myogene Stimulation war dagegen auch bei erniedrigter Lösungstemperatur noch erfolgreich. Diese Ergebnisse zeigen die Möglichkeit der differenzierten elektrischen Stimulation von Nervenfasern in isolierten Präparaten des menschlichen Myometriums und der Tuba uterina. Damit lassen sie sich als Modelle für Untersuchungen der Mechanismen der neuromuskulären Übertragung verwenden.

Die bisherigen Untersuchungen befaßten sich mit den Präparaten des menschlichen Genitaltrakts vorwiegend als Teile des Fortpflanzungsorgans. Auf der anderen Seite stehen die proliferierenden, malignen Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Meist wird die Strahlentherapie in fortgeschrittenen Stadien von Zervix- und Korpuskarzinomen erforderlich. Die Versuche an isolierten Präparaten des Myometriums und der Genitalgefäße waren durchgeführt worden, um die Strahlenwirkung auf unbeteiligte, gesunde Glattmuskelzellen zu erkennen. Dies kann einerseits als Nebenwirkungen eingeordnet werden, andererseits aber auch erwünschte oder unerwünschte Auswirkungen auf den Therapieerfolg selbst haben (MICHAILOV et al (44,45,53,56,58)).

Menschliche Myometriumpräparate waren wesentlich weniger strahlensensibel als die Gebärmuttergefäße. An den Gefäßstreifen kam es zu einer starken anhaltenden Kontraktion, die in situ möglicherweise die Durchblutung des betreffenden Organabschnitts während einer Bestrahlungstherapie beeinträchtigen kann. Zur Diskussion steht dabei, inwieweit die verwendete Röntgenstrahlung die Wirkung der therapeutisch genutzten energiereichen Kobaltquelle oder des intrakavitär plazierten Radiums simulieren kann.

Bereits in früheren Versuchen an tierischen und menschlichen Glattmuskelpräparaten war beobachtet worden,

daß Theophyllin, ein Phosphodiesterase-Hemmer, der die intrazelluläre Konzentration an cyclischen Nukleotiden durch die Blockade des Abbaus erhöht, die kontrahierende Wirkung der Röntgenbestrahlung aufhebt (MICHAILOV et al (52,58)). Auch die cyclischen Nukleotide selbst hemmen die Strahlenreaktion (MICHAILOV et al (48,58)). Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wurde vermutet, daß eine direkte Beeinflussung der cyclischen Nukleotide als 'second messenger' an der Strahlenreaktion von Glattmuskelpräparaten beteiligt ist. Die durchgeführten Untersuchungen an direkt bestrahlten cyclischen Nukleotiden führten zu der Vermutung, daß es zwischen Bestrahlungsprodukten und der unbestrahlten Substanz eine vorwiegend kompetitive Besetzung potentieller intrazellulärer Rezeptoren kommt (SRIVASTAVA et al (83); SCHACHINGER et al (77)).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche gynäkologische Erkrankungen (z.B. Abortus, Partus prätermaturus, Infertilität, Funktionsstörungen nach Strahlentherapie) hängen mit Störungen der Motorik des weiblichen Urogenitaltrakts zusammen. Mehrere Fragen der motorischen Aktivität im Urogenitaltrakt sind im Hinblick auf gynäkologische und strahlentherapeutische Probleme ungenügend oder überhaupt nicht untersucht. Ferner ist die Relevanz von Tierversuchen für den Menschen anzuzweifeln.

Aus diesen Gründen wurden einige elementare physiologische, pharmakologische und radiologische Eigenschaften isolierter Genitalpräparate - Myometrium, Tuba uterina, Genitalgefäße - aus menschlichem OP-Material vergleichend erfaßt und analysiert. Dabei wurde die Wirkung von Versuchsbedingungen, biologisch aktiver Substanzen und Röntgenstrahlen auf die motorische Aktivität der Präparate (isotonische Messung) geprüft.

Methodische Experimente haben Ergebnisse über die optimalen Inkubations- und Versuchsbedingungen (Art der physiologischen Lösung, pH-Wert, Vorbelastung) für die menschlichen Genitalpräparate geliefert. Der Basaltonus und die spontane kontraktile Aktivität waren von den Natrium-, Kalium- und Kalziumchloridkonzentrationen in der Nährlösung abhängig. Es waren auch Unterschiede in der mechanischen Aktivität und der Ionenabhängigkeit zwischen Präparaten aus verschiedenen Genitaltraktregionen erkennbar.

Die glattemuskulären Präparate des menschlichen Genitaltrakts waren elektrisch stimulierbar, wobei bei einigen Präparaten durch Gabe von Tetrodotoxin eine neurogene (Frequenz 10 und 100 Hz, Impulsbreite 0,3 ms, Reizdauer 3 s) von einer myogenen (10 Hz, 40 ms, 3 s) Stimulation unterschieden werden konnte. Beobachtungen über die motorische Reaktion von Präparaten von Myometrium und Tuba uterina auf Hormone und ihre Antagonisten bestätigen oder

weisen auf das Vorhandensein spezifischer Hormonrezeptoren hin. Neben den klassischen Transmittern (Acetylcholin, Adrenalin, Serotonin, Histamin) reagierten die Präparate auf Melatonin, Prostaglandine und Peptidhormone, wie Angiotensin II, Bradykinin und Enkephaline, vorwiegend mit einer Hemmung der spontanen Aktivität.

Röntgenstrahlen (Röhrenspannung 50 kV, Dosisleistung 30 Gy/min, Einzeldosen ab 10 Gy) riefen bei Myometriumpräparaten eine tonische Kontraktion und Veränderungen in der spontanen kontraktile Aktivität hervor. Uterin- und Ovarialgefäße reagierten auf Bestrahlung mit Dosen von 5 bis 10 Gy mit eindeutigen und oft langanhaltenden (bis eine Stunde) tonischen Kontraktionen. Es wurden große Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit festgestellt. Theophyllin (0,1 mMol/L), eine Substanz mit hemmender Wirkung auf die Phosphodiesterase, die damit zur Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration führt, wirkte dem Röntgenstrahleneinfluß entgegen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Organpräparate von Uterus, Tuba uterina und Genitalgefäßen des Menschen anstelle von tierischen Präparaten für systematische Untersuchungen der Motorik des weiblichen Genitaltraktes verwendet werden können. Diese Präparate sind für vielseitige Versuche in der experimentellen Gynäkologie und Radiologie geeignet. Die Befunde über die hemmenden Effekte einiger Hormone (z.B. Melatonin, Enkephaline) auf die mechanische Aktivität können neue Anregungen für die tokolytische Therapie geben. Die Beobachtungen über die Strahlenempfindlichkeit der Genitalpräparate, insbesondere der Blutgefäße, könnten von Bedeutung für die gynäkologische Strahlentherapie sein, da die Durchblutung von normalem und Tumorgewebe sich durch strahleninduzierte vaskuläre Reaktionen verändern könnte. Desweiteren bedürfen die deutlich erkennbaren Reaktionen auf hormonelle Substanzen mit noch wenig geklärter Funktion im Körper (z.B. Melatonin, Enkephaline) weiterer Beachtung.

VI. LITERATUR.

1. ANDERSSON, K.E., I. INGEMARSSON, C.G.A. PERSSON.
Relaxing effects of beta-receptor stimulators in isolated gravid human myometrium.
Life Sciences 13, 335, 1973.
2. BOHR, D.F.
Angiotensin on vascular smooth muscle.
In: Angiotensin. Eds. J.H. Page, F.M. Bumpus. New York: Springer, 1974, S.424.
3. BOLDT, M.
Zur allgemeinen Pharmakophysiologie des menschlichen Ductus deferens (Untersuchungen an isolierten menschlichen Samenleiterpräparaten hinsichtlich der Versuchsmethodik, der neuromuskulären Übertragung und der Einflußnahme von Ionen).
Dissertation, Univ. München, 1980.
4. BORLAND, R.M., J.D. BIGGENS, C.P. LECHENE, M.L. TAYMOR.
Elemental composition of fluid in the human fallopian tube.
J.Reprod.Fert. 58, 479, 1980.
5. BOZLER, E.
Action potentials and conduction of excitation in muscle.
Biol. Symp. 3, 95, 1941.
6. BOZLER, E.
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4, 213, 1948.

7. BYGDEMAN, M.
The effect of different prostaglandins on the human myometrium in vitro.
Acta Physiol.Scand. 63, Suppl. 242, 1, 1964.
8. BYGDEMAN, M.
Studies on the effects of prostaglandins in seminal plasma on human myometrium in vitro.
Nobel Symposium 2, Prostaglandins. Eds.: S. Bergstroem, B. Samuelsson. Stockholm: Almquist & Wiksell, 1967, S.71.
9. CASCHETTO, S., B. LINDBLOM, N. WIKVIST, L. WILHELMSSON.
Prostaglandins and the contractile function of the human oviductal ampulla.
Gynecol.Obstet.Invest. 10, 212, 1979.
10. CLARK, K.E., E.G. MILLS, J.S. STYS, A.E. SEEDS.
Effects of vasoactive polypeptides on the uterine vasculature.
Am.J.Obstet.Gynecol. 139, 182, 1981.
11. COUTINHO, E.M., H. MAIA jr., C.E.R. MATTOS.
Contractility of the fallopian tube.
Gynecol.Invest. 6, 146, 1975.
12. DEVYNCK, M.A., P. MEYER.
Angiotensin Receptors.
Biochem.Pharmacol 27, 16, 1978.
13. DISALVO, J., C. SCHMIDT, W.W. LEAVITT, B. REUSS.
Contractile Responses of Angiotensin I and Angiotensin II in hamster uterine smooth muscle.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 151, 207, 1976.

14. DUBIN, N.H., R.B. GHODGAONKAR.
Angiotensin II and (1-Sar,5-Ile,8-Ala)Angiotensin II effect on contractile activity and Prostaglandin production of in vitro pregnant rat uteri.
Endocrinology 107, 1855, 1980.
15. DYER, D.C., D.E. GOUGH.
Comparative actions of selected vasoactive drugs on isolated human uterine arteries.
Am.J.Obstet.Gynecol. 111, 820, 1971.
16. ELDER, M.G., L. MYATT, G. CHOUDHURI.
The role of the prostaglandins in the spontaneous motility of the fallopian tube.
Fert.Steril. 28, 86, 1977.
17. ELMER, M., P. ALM, G. THORBERT.
Electrical field stimulation of myometrial strips from non-pregnant and pregnant guinea-pigs.
Acta Physiol.Scand. 108, 209, 1980.
18. ELIASSON, R.
The effect of the different prostaglandins on the motility of the human myometrium.
Mem.Soc.Endocr. 14, 77, 1966.
19. EULER, U.S. von, HEDQUIST, P.
Inhibitory actions of prostaglandins E1 and E2 on the neuromuscular transmission in the guinea-pig vas deferens.
Acta Physiol.Scand. 77, 510, 1969.
20. FERNANDEZ-VASTIK, F., M.F. GIMENO, F. LIMA, A.L. GIMENO.
Spontaneous motility an distribution of prostaglandins in different segments of human fallopian tubes.
Am.J.Obstet.Gynecol. 122, 663, 1975.

21. FLECKENSTEIN, A., G. GRÜN, H. TRITTHART, K. BYON.
Uterus-Relaxation durch hochaktive Calcium antagoni-
stische Hemmstoffe der elektro-mechanischen Kopplung
wie Isoptin (Verapamil, Iproveratril), Substanz D600
und Segontin (Prenylamin).
Klin.Wschr. 49, 32, 1971.
22. FORMAN, A., K.E. ANDERSSON, C.G.A. PERSSON, U. ULMSTEN.
Relaxant effects of nifedipine on isolated human myo-
metrium.
Acta Pharmacol.Toxicol. 45, 81, 1979.
23. FREER, R.J.
Calcium and angiotensin tachyphylaxis in rat uterine
smooth muscle.
Am.J.Physiol. 228, 1423, 1975.
24. GIMENO, M.F., E. BORDA, L. STERIN-BORDA, N. STERIN-
SPEZIALE, A.L. GIMENO.
In vitro spontaneous and norepinephrine-induced con-
traction of ampulla, isthmus and mesosalpinx from
human fallopian tubes; effects of cocaine and indome-
thacin.
Int.J.Fertil. 23, 22, 1978.
25. GOUGH, E.D., D.C. DYER.
Response of isolated human uterine arteries to vaso-
active drugs.
Am.J.Obstet.Gynecol. 110, 625, 1971.
26. HAMBERG, M.
The effect of eight new prostaglandins on human myome-
trium.
Acta Physiol.Scand. 69, 320, 1967.

27. HAUSSCHILD, R. VON, H.-J. SEEWALD, C. ZORN.
Pharmakologische Beeinflussung der Aktivität des menschlichen Myometriums im in-vitro-Versuch.
Zbl.Gynäk. 95, 225, 1973.
28. HEDQUIST, P., U.S. von EULER.
Prostaglandin-induced neurotransmission failure in the field-stimulated isolated vas deferens.
Neuropharmacology 11, 177, 1972.
29. HELM, G., C. OVERMAN, N.-O. SJOEBERG, B. WALLIS.
Motor activity of the human fallopian tube in vitro in relation to plasma concentration of oestradiol and progesterone and the influence of noradrenaline.
J.Reprod.Fert. 64, 233, 1982.
30. HÜTING, D.
Einfluß von Umweltchemikalien (Quecksilberdichlorid und Cypermethrin) auf die spontane und elektroinduzierte kontraktile Aktivität der Harntraktpräparate des Menschen und des Meerschweinchens.
Dissertation, Univ. München, 1985.
31. HURWITZ, L., P. JOINER, S. von HAGEN.
Calciumpools utilized for contraction in vascular smooth muscle.
Am.J.Physiol. 210, 801, 1966.
32. KOSTERLITZ, H.W.
Multiple opiate receptors.
7.Int.Congr.Pharmacol., Paris 1978, Book of Abstracts, Abstract Nr.2.
33. KÜMPER, H.-J., M.C. MICHAILOV, W. PENNING, A. GÖTZ.
Spätstudie zur Frage zeitbedingter Abhängigkeit der Harnblasenfunktion bei bestrahltem Uteruskarzinom.
Arch.Gynäk. 219, 239, 1975.

34. KÜMPER, H.-J., M.C. MICHAILOV, W. PENNING, A. GÖTZ.
Zur späten Harnblasenreaktion nach Bestrahlung des
Kollumkarzinoms.
Strahlentherapie 149, 602, 1975.
35. KÜMPER, H.-J., W. PENNING.
Die radiogene Cystitis.
Urologie 5, 277, 1970.
36. LI, C.
Beta-Endorphin: A pituitary peptide with potent mor-
phine-like activity.
Arch.Biochem.Biophys. 183, 592, 1977.
37. LINDBLOM, B., L. HAMBERGER, B. LJUNG.
Contractile patterns of isolated oviductal smooth
muscle under different hormonal conditions.
Fert.Steril. 33, 283, 1980.
38. LINDBLOM, B., L. HAMBERGER, N. WYQVIST.
Differentiated contractile effects of prostaglandins E
and F on the smooth muscle activity of the human
oviduct.
Fert.Steril. 30, 553, 1978.
39. LINDBLOM, B., B. LJUNG, L. HAMBERGER.
Adrenergic and novel non-adrenergic neuronal mecha-
nisms in the control of smooth muscle activity in the
human oviduct.
Acta Physiol.Scand. 106, 215, 1979.
40. LOSSIUS, K., B.-I. NESHEIM.
Response to isoprenaline in the human pregnant and
non-pregnant myometrium.
Acta Pharmacol.Toxicol. 39, 198, 1976.

41. MEISSNER, H.
Pharmakophysiologische Untersuchungen intraoperativ entnommener Aa. und Vv. uterinae et ovaricae. Ein Modell zur experimentellen Gynäkologie.
Dissertation, Univ. München, 1983.
42. MICHAILOV, M.C.
Immediate reactions of isolated guinea-pig and rat urinary bladder to X-irradiation.
Strahlentherapie 139, 330, 1970.
43. MICHAILOV, M.C., H. DAHLHEIM, G. WERNER, E. NEU, D. MARTIN.
Rhythmic activity of isolated human renal and uterine vessels and rat aorta in response to hormones.
Eur.J.Physiol. 402, (Suppl.) R15, 1984a.
44. MICHAILOV, M.C., A. EHRL, R. RACHL, E. NEU, L. SCHA-CHINGER, H. KLÖTER.
Immediate reactions of some isolated human smooth muscle preparations to X-irradiation.
6.Int.Congr.Radiation Res., Tokyo, 1979a, Book of abstracts S.129.
45. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, H.-J. KÜMPER.
X-ray induced reactions in human vascular smooth muscle.
6.Int.Biophys.Congr., Kyoto, 1978, Book of abstracts S.231.
46. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, B. SEIERMANN, G. HOHL-BRUGGER, E. NEU, I. PRECHTER.
Die motorische Reaktion isolierter Präparate des menschlichen Detrusor vesicae nach elektrischer Neurostimulation und ihre pharmakologische Beeinflussung.
In: Experimentelle Urologie. Hrsg. R. Harzmann et al.
Berlin: Springer, 1985, S.93.

47. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, U.E. WELSCHER, F. WEISS.
Acute functional disturbances of isolated human and animal urinary bladder after X-irradiation.
14.Int.Congr.Radiology, Rio de Janeiro, 1977, Book of abstracts S.489.
48. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, U.E. WELSCHER.
Immediate mechanical reactions of isolated human detrusor muscle on X-irradiation.
Strahlentherapie 155, 284, 1979b.
49. MICHAILOV, M.C., H.W. GRINDLER-GREIMEL, U.E. WELSCHER, (E. NEU).
Zur Pharmakophysiologie isolierter neuro-glattmuskulärer Präparate aus Pyeloureter und Detrusor vesicae von Mensch und Meerschweinchen.
Beitr.Urol. 3, 188, 1983a.
50. MICHAILOV, M.C., H. KELLER, A. SRIVASTAVA, W. JAUD.
Pharmako-physiologische Untersuchungen an isolierten Modellpräparaten aus menschlichem Myometrium und Uterin-Gefäßen.
9.Akad.Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Basel, 1981a, Book of abstracts, S.97.
51. MICHAILOV, M.C., H.-J. KÜMPER, A. SRIVASTAVA-WERNER, H. HEPP.
Elektroinduzierte und hormonelle Reaktionen von menschlichen Myometrium und Tuba uterina.
45.Tagung Dt.Ges.f.Gyn.Geburtshilfe, Frankfurt, 1984.
52. MICHAILOV, M.C., H.-J. KÜMPER, U.E. WELSCHER.
The action of certain drugs on the immediate contractile response of isolated guinea-pig detrusor muscle to X-irradiation.
Strahlentherapie 147, 290, 1974a.

53. MICHAILOV, M.C., A.B. MURRAY, M. STRELL, I. PRECHTER, H. STAUDINGER.

The radiosensitivity of neuro-smooth-muscle preparations and the influence of drugs (prostaglandins, photosensitizers and others).

Proc.Int.Congr.Rad.Res., Amsterdam, 1983b, Book of Abstracts S.D7-13.

54. MICHAILOV, M.C., A.B. MURRAY, F. ZETTLER, H.W. GRINDLER-GREIMEL.

Differences in the physiological response and ultrastructure of human and guinea pig vas deferens. Effects of prostaglandins, irradiation, and temperature. Urol.Int. 38, 234, 1983c.

55. MICHAILOV, M.C., E. NEU, K. TEMPEL, D. HÜTING, V. GREINER, J. MALDACKER.

Differenzen in der Wirksamkeit von Hormonen, Arzneimitteln und Umweltstoffen bei isolierten Organpräparaten aus menschlichem und tierischem Material.

5.Int.Kongr. der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie, München, 1984b, Book of Abstracts, S.26.

56. MICHAILOV, M.C., I. PRECHTER, H. GREIMEL, U.E. WELSCHER.

Contractile reaction of isolated frog aorta after X-irradiation.

Strahlentherapie 159, 448, 1983d.

57. MICHAILOV, M.C., A. SRIVASTAVA, A.B. MURRAY, L. SCHACHINGER, H.-J. KÜMPER.

Pharmacological studies on isolated human uterine vessels and myometrium.

8.Int.Congr.Pharmacol., Tokyo, 1981b, Book of abstracts S.687.

58. MICHAÏLOV, M.C. U.E. WELSCHER, I. PRECHTER.
X-ray-induced reactions of vascular smooth muscle preparations.
Proc.Int.Union Physiol.Sci. 11, 273, 1974b.
59. MIRONNEAU, J., C. MIRONNEAU, A. GROSSET, G. HAMON, J.-P. SAVINEAU.
Action of angiotensin II on the electrical and mechanical activity of rat uterine smooth muscle.
Eur.J.Pharmacol. 68, 175, 1980.
60. MOSLER, K.H., R. CZEKANOWSKI.
Über den Einfluß kontrahierender und hemmender Substanzen auf Myometrium und Gefäßstreifen des menschlichen nicht-schwangeren Uterus in vitro.
Arch.Gynäk. 215, 53, 1973.
61. MOSLER, K.H., H. SCHWALM.
Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus.
Zbl.Gynäk. 87, 603, 1965.
62. NAKANISHI, H., J. MCLEAN, C. WOOD, G. BURNSTOCK.
The role of sympathetic nerves in the control of the non-pregnant and pregnant human uterus.
J.Reprod.Med. 2, 20, 1969.
63. NETTER, F.H.
Reproductive system. Ciba Collection of Medical Illustrations, Vol.II.
Ciba: Summit, 1977, S.110.
64. NEU, E.
Zur Pharmako-Physiologie isolierter Pyeloureterpräparate von Mensch und Meerschweinchen.
Dissertation, Univ. München, 1985.

65. NGUYEN DUONG, H., U. VOSS, K. BRECHT.
Functional characterization of different, isolated human blood vessels.
Proc.Int.Union.Physiol.Sci. 13, 548, 1977.
66. NIMWEGEN, D. VAN, D.C. DYER.
The action of vasopressors on isolated uterine arteries.
Am.J.Obstet.Gynecol. 118, 1099, 1974.
67. OSTERGAARD, J.R., K. OSTERGAARD, K.-E. ANDERSSON, L. SOMMER.
Calcium antagonistic effect of terodiline in rabbit aorta and human uterus.
Acta Pharmacol.Toxicol. 46, Suppl.1, 12, 1980.
68. PARKER, A., F.N. RUSH, K.J. DENNIS.
The spontaneous motility of the human fallopian tube.
J.Reprod.Fert. 39, 425, 1974.
69. PEACH, M.J.
Renin-Angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action.
Physiol.Rev. 57, 313, 1977.
70. PINTO, R.M., U. LERNER, H. PONTELLI, W. RABOW.
Action of epinephrine and norepinephrine on contractile activity of the three separate layers of the human uterus.
Am.J.Obstet.Gynecol. 102, 333, 1968.
71. RACHL, R.
Vergleichende pharmako-physiologische Untersuchungen einiger Prostaglandineffekte am Ductus deferens vom Menschen, vom Meerschweinchen, von der Ratte und vom Hahn.
Diplomarbeit im Fachbereich Biologie, Univ. München, 1979

72. RESNIK, R.
The endocrine regulation of uterine blood flow in the nonpregnant uterus: A review.
Am.J.Obstet.Gynecol. 140, 151, 1981.
73. SAMUELSSON, B.
The content of different prostaglandins in human seminal fluid and their threshold doses on the human myometrium.
Mem.Soc.Endocr. 14, 49, 1966.
74. SANDBERG, F., A. INGELMAN-SUNDBERG, G. RYDEN.
The effect of prostaglandin E1 on the human uterus and the fallopian tubes in vitro.
Acta Obstet.Gynec.Scand. 42, 269, 1963.
75. SANDBERG, F., A. INGELMAN-SUNDBERG, G. RYDEN.
The effect of prostaglandin E2 and E3 on the human uterus and the fallopian tubes in vitro.
Acta Obstet.Gynec.Scand. 43, 95, 1964.
76. SANDBERG, F., A. INGELMAN-SUNDBERG, G. RYDEN.
The effect of prostaglandin F1alpha, B1beta, F2alpha, and F2beta on the human uterus and the fallopian tubes in vitro.
Acta Obstet.Gynec.Scand. 44, 585, 1965.
77. SCHACHINGER, L., A. SRIVASTAVA, (M.C. MICHAÏLOV, H.-J. KÜMPER), CH. SCHIPPEL, H. KLÖTER.
Effect of irradiated dib-cAMP on the tonic and phasic activity of human myometrium.
Strahlentherapie 159, 358, 1983.
78. SCHEID, C.K., T.W. HONEYMAN, F.S. FAY.
Mechanism of beta-adrenergic relaxation of smooth muscle.
Nature 277, 32, 1979.

79. SCHIRAR, A., A. CAPPONI, K.J. CATT.
Regulation of uterine angiotensin II receptors by
estrogen and progesterone.
Endocrinology 106, 5, 1980.

80. SCHMIDT, R.F. G. THEWS (HRS.G.).
Physiologie des Menschen. Erregung von Nerv und Muskel
(von J. Dudel).
Springer: Berlin, 1977, S.9.

81. SITRIN, M.D., D.F. BOHR.
Ca and Na interaction in vascular smooth muscle
contraction.
Am.J.Physiol. 220, 1124, 1971.

82. SOMLYO, A.V., A. P. SOMLYO.
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in
vascular smooth muscle.
J.Pharmacol.Exptl.Ther. 159, 129, 1968.

83. SRIVASTAVA, A., L. SCHACHINGER, H.-J. KÜMPER,
M.C. MICHAÏLOV.
Physiological activity of irradiated and non-irra-
diated dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (dib
c-AMP) on human genital vessels as compared to animal
tissue.
16.Ann.Meeting Eur.Soc.Rad.Biol., Krakau, 1981, Book of
abstracts S.146.

84. STANDER, R.W., T.P. BARDEN.
Influence of steroids on human myometrial contractili-
ty and myometrial response to catecholamines.
Am.J.Obstet.Gynecol. 108, 795, 1970.

85. SULLIVAN, S.F., J.M. MARSHALL.
Quantitative evaluation of effects of exogenous amines
on contractility of human myometrium.
Am.J.Obstet.Gynecol. 107, 139, 1970.

86. SUTHERLAND, E.W., T.W. RALL.
The relation of adenosine-3',5'-phosphate phosphory-
lase to the actions of catecholamines and other hor-
mones.
Pharmacol.Rev. 12, 265, 1960.

87. SWEDIN, G.
Studies on neurotransmission mechanisms in the rat and
guinea-pig vas deferens.
Acta Physiol.Scand. Suppl.369, 1, 1971.

88. TALO, A.
Myoelectrical activity and transport of unfertilized
ova in the oviduct of the mouse in vitro.
J.Reprod.Fert. 60, 53, 1980.

89. ULMSTEN, U., K.-E. ANDERSSON, A. FORMAN.
Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant
human uterus in vitro and in vivo.
Obstet.Gynecol. 52, 436, 1978.

90. VANE, J.R., K.I. WILLIAMS.
The contribution of prostaglandin production to con-
tractions of the isolated uterus of the rat.
Br.J.Pharmacol. 48, 629, 1973.

91. WETZSTEIN, R.
Der Uterusmuskel: Morphologie.
Arch.Gynäk. 202, 1, 1965.

92. WERNER, G.S.

Zu den physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften von isolierten, menschlichen Aa. et Vv. renales und Vergleich mit tierischen Gefäßpräparaten. Dissertation, Univ. München, 1985.

L e b e n s l a u f

von

Archana W e r n e r

geb. Srivastava am 21.9.54 als drittes von vier Kindern des Pratap Narain Srivastava, Professor für Strahlenbiologie und Vice-Chancellor der Jawaharlal Nehru Universität, New Delhi, und seiner Frau Rani.

Von 1959 bis 1969 besuchte ich die Secondary School in Allahabad und Jaipur und von 1969 bis 1972 das Maharani's College der Universität von Rajasthan, Jaipur.

1972 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität von Rajasthan, Jaipur, S.M.S. Medical College, das ich 1978 mit der Ableistung eines Praktischen Jahres beendete.

Im Juli 1977 erwarb ich den Akademischen Grad eines 'Bachelor Of Medicine & Bachelor Of Surgery' (MBBS).

Die Zulassung als Ärztin wurde mir vorläufig am 4.10.77 und endgültig am 31.8.79 erteilt.

Die Fachausbildung in der Frauenheilkunde begann ich im Okt.78 bis Sept.79 im Geburtshilflich-Gynäkologischen Department des Safdarjung Hospitals der Universität Delhi. Im Nov.79 bis Juni 82 wechselte ich zum State Zenana Hospital, Universitätsfrauenklinik in Jaipur.

Die Facharztausbildung wurde vom Sept.80 bis Okt.81 für einen Forschungsaufenthalt bei der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München-Neuherberg, unterbrochen. Ich führte pharmakophysiologische Untersuchungen an menschlichen Gebärmuttergefäßen und -muskeln durch. Daraus gingen Vorträge auf Kongressen für Strahlenbiologie in Krakau 1981, Marseilles 1982 und Pharmakologie in Tokyo 1981 sowie in Gynäkologie in Basel 1981 und Frankfurt 1984 hervor.

Nach meiner Heirat mit dem Arzt Gerald Werner am 2.4.1982, beendete ich meine Facharztausbildung in Indien und zog in die Bundesrepublik Deutschland.

Im Okt.82 bis Jan.83 war ich als Gastärztin in der Frauenabteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing tätig.

Am 24.5.1984 wurde unsere Tochter Jennifer Rani geboren.

Im Sommersemester 1984 nahm ich an der Universität München nach der hierfür erforderlichen Zulassung durch den Promotionsausschuß ein Promotionsstudium auf. Dabei führte ich die 1981 begonnenen gynäkologische Untersuchungen an menschlichen Gebärmuttergefäßen und -muskeln hinsichtlich Pharmakologie und Strahlenwirkung im Labor für vegetative Physiologie unter Leitung von Dr. M.Ch. Michailov im Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München-Neuherberg, fort.

Am 1.7.1985 wurde die Erlaubnis nach §10 BÄO vom Regierungspräsident in Arnsberg erteilt.

Seit dem Juli 85 war ich zunächst als Assistenzärztin in Gynäkologie und Geburtshilfe im Ev. Krankenhaus Witten tätig; seit dem Okt.85 arbeite ich als Assistenzärztin auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung im Marien-Hospital in Hagen.

